

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2002 年 11 月 7 日 (07.11.2002)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 02/087735 A1

- (51) 国際特許分類<sup>7</sup>: B01D 71/68, 71/48, 69/02, A61M 1/02 (72) 発明者; および  
(21) 国際出願番号: PCT/JP02/03883 (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 金 成 泰  
(22) 国際出願日: 2002 年 4 月 18 日 (18.04.2002) (KIM, Sung-Teh) [JP/JP]; 〒807-0831 福岡県 北九州市  
(25) 国際出願の言語: 日本語 八幡西区則松2丁目8番21号 Fukuoka (JP). 山本 千恵子  
(26) 国際公開の言語: 日本語 (YAMAMOTO, Chieko) [JP/JP]; 〒807-0833 福岡県 北  
(30) 優先権データ: 小泉 智徳 (KOIZUMI, Toshinori) [JP/JP]; 〒882-0863  
特願2001-119817 2001 年 4 月 18 日 (18.04.2001) JP 宮崎県 延岡市 緑ヶ丘2丁目4番3-306 Miyazaki (JP).  
特願2002-81803 2002 年 3 月 22 日 (22.03.2002) JP 藤藤 政利 (SAITOH, Masatoshi) [JP/JP]; 〒882-0043 宮  
真庭 俊嗣 (MANIWA, Shunji) [JP/JP]; 〒882-0866 宮崎  
県 延岡市 祇園町1丁目UMKビル605 Miyazaki (JP).  
(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 旭メデ  
カル株式会社 (ASAHI MEDICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒101-8482 東京都 千代田区 神田美土代町9-1 Tokyo  
(74) 代理人: 藤野 清也, 外 (FUJINO, Selya et al.); 〒160-  
0004 東京都 新宿区 四谷1丁目2番1号 三浜ビル8階  
Tokyo (JP).

[続葉有]

(54) Title: ASYMMETRIC POROUS FILMS AND PROCESS FOR PRODUCING THE SAME

(54) 発明の名称: 非対称多孔質膜およびその製造方法

(57) Abstract: It is intended to provide asymmetric porous films which are usable in blood dialysis, plasma separation, etc. and particularly excellent in the performance of selectively separating (fractionating) plasma protein, show little endogenous coagulation, complement or quinine activity and have an extremely high biocompatibility. Porous films made mainly of a synthetic polymer and having an asymmetric structure wherein, in the sectional structure, a dense layer substantially not charged at least on the outermost surface is provided in the side on which a liquid to be treated is loaded and at least part of the film other than the outermost surface is negatively charged. In the above films, the dense layer non-charged at least on the outermost surface serves as a size barrier while the part of the film other than the outermost surface serves as a charge barrier.

(57) 要約:

本発明の目的は、特に、血漿タンパクの選択分離性（分画性）に優れ、かつ内  
因凝固系、補体系、キニン系の活性がほとんどなく、生体適合性に極めて優れた、  
血液透析、血漿分離などに使用可能な非対称多孔質膜を提供することである。

合成ポリマーから主として構成される非対称構造の多孔質膜において、その断  
面構造において、被処理液負荷側には少なくとも最表面に実質的に荷電を持たな  
い緻密層が存在し、該最表面以外の膜の少なくとも一部には陰性荷電が存在する  
ことによって、上記の課題を解決することができた。

本発明においては、少なくとも最表面に荷電を持たない緻密層がサイズバリア  
ーとして機能し、最表面以外の膜部分がチャージバリアーとして機能する。

本発明は、また、非対称多孔質膜の製造方法にも関する。



(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告書

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

## 明 細 書

## 非対称多孔質膜およびその製造方法

## 〔技術分野〕

本発明は、液体から特定の溶質および／または分散質を分離するための非対称多孔質膜、およびその製造方法に関するものである。

本発明の非対称多孔質膜は、被処理液体中の溶質および／または分散質間の分離性能が飛躍的に向上しており、かつ生体適合性に優れた膜構造であるので、被処理液が血液である場合に特に好適に用いられ、人工透析などの体外循環用の分離用膜として最適である。

## 〔背景技術〕

多種類の溶質および／または分散質（以下、単に「溶質」という。）が溶媒中に存在している多分散系の液体から特定の溶質の分離や濃縮を行うために、膜による分離法が汎用されている。分離方法としては、膜に一定の大きさの細孔を設けることにより、溶質のサイズに応じて分離する「サイズバリアーによる分離」や、膜に荷電を持たせて荷電膜とすることにより、溶質が有する荷電によって電氣的に反発させて分離する「チャージバリアーによる分離」が知られている。また、膜による分離方法としては、さらに、膜に対する溶質の吸着力の違い、イオン交換能力の違い、あるいは溶解－拡散性の違いに基づいた分離方法などが知られており、脱塩、水処理、食品や医薬の製造、ガス分離をはじめとする産業全般において幅広く利用されている。

医学領域における血液浄化療法は、腎不全や肝不全などの病態改善を目的として血液中に蓄積した各種毒素を除去するものであり、ここに膜分離技術が応用されてきた。特に、慢性あるいは急性腎不全の治療に用いられる人工腎臓においてその歴史が長く、コロジオンの平膜から合成ポリマーを膜素材とする中空糸膜型の人工腎臓に至るまで、種々の人工腎臓膜が実用化されてきた。また、さらに大

孔径の血液処理膜を用いる方法が、血漿交換療法や血漿成分分画による血液浄化法として応用されている。

これら体外循環用の血液処理膜には、透析型、濾過型、透析濾過型などのタイプがある。濾過膜を用いた血液処理においては、血漿蛋白の吸着による孔の閉塞や、膜との接触による蛋白の変性を抑制することが真先に要求される課題であり、そのために血液に接する孔も含む膜表面を親水化することが要求されている。

一方、腎機能不全症の治療に用いられる人工腎臓の透析用分離膜においては、血中の老廃物を効率よく除去することが本来的に必要であるが、近年、除去すべき老廃物の同定、及び、長期、短期透析に伴う種々合併症の原因物質の解明がさらに進み、除去対象が従来の尿素、アンモニアなどの低分子物質はもとより、 $\beta$  2 マイクログロブリン（以下、 $\beta$  2 MG と称す。）、後期糖化タンパク質（以下、AGE と称す。）などの低分子量血漿タンパクまで広がってきた。

このような状況に鑑み、種々のハイパフォーマンス血液処理用膜が上市されており、天然ポリマーである再生セルロースやその修飾体、酢酸セルロース等のセルロース系ポリマー、合成ポリマーであるポリアクリロニトリル系ポリマー、ポリメチルメタクリレート系ポリマー、ポリアミド系ポリマー、ポリスルホン系ポリマー、エチレンビニルアルコール共重合体などが主な膜素材として用いられている。

一方、膜の構造としては、膜全体が緻密な均一膜と、緻密な選択分離層と多孔質支持層からなる不均一膜（非対称膜）とに大別されるが、物質透過性の観点から、透過抵抗をできるだけ少なくし、支持層で物理的な膜強度を確保する後者のタイプが有利であると考えられている。

これらの中でも、樹脂原料としての汎用性、構造材料としての強度、ならびに熱や放射線等の耐滅菌性、さらには製膜による孔径や膜構造のコントロール性が優れるという理由から、近年では、疎水性高分子である芳香族ポリスルホン系ポリマーが最も代表的な膜素材となりつつある。ただし、芳香族ポリスルホン系ポリマーは、疎水性が高くて血液凝固系やエア－抜けなどに影響を与えるため、通

常は、親水性高分子であるポリビニルピロリドン（以下、PVPと称す。）をブレンドした材料が中空状分離膜として用いられている。この膜は未処理のセルロース膜などで報告された血液との接触による補体活性や、陰性荷電を持つポリアクリルニトリル膜を使った透析時の特殊な条件下でおこるブラジキニン産生によるアナフィラキシーなどの人体に不都合な生理活性作用を引き起こさないとされている。

このPVPブレンドポリスルホン膜は、その湿式成型工程において、芳香族ポリスルホン系ポリマーと水溶性であるPVPとのブレンドドープを2重紡口の外筒から吐出し、同時に内筒から吐出された水系の凝固剤と接触させることにより相分離させ、相分離後形成されるPVPを多量に含む相を系外に除去することによって製造されている。

この方法では、血液と接する膜表面の平均孔径は、水系凝固剤の組成を変化させることによって制御することが可能であるが、PVPの分子量分布やドープ内ポリマーの濃度揺らぎ、あるいはドープにかかる吐出に伴うシェアーなどによって、得られる分離膜の表面孔径の分布幅が広くなる傾向がある。そのため、低分子量血漿タンパクを高い分率で除去しようとする、人体にとって有用な血漿タンパクであるアルブミンも必要以上に除去してしまうという問題があった。

また、PVPの一部は得られる分離膜内に残留するため、血液処理時におけるその溶出を防ぐために、製膜工程において大量の溶剤を用いた長時間の洗浄が必要であるなど、生産性、及び大量の廃液処理などの面から製造上の大きな問題になっている。

これらの欠点の改良法の一つとして腎糸球体基底膜を模し、膜表面に陰性荷電基を導入し、等電点の異なる血漿タンパクを分離する方法が研究開発された。岡山医誌、105 巻、317 頁（1993）にはエチレンビニルアルコールからなる透析用膜の表面にスルホン酸基を付加した陰性荷電膜を用い、分子量が14,300～66,000の等電点の異なる3種の血漿タンパクを分離する試みが記載されている。この論文には膜中の陰性荷電量を増やすことによって、等電点の異なる血漿タンパクの篩い係数が変化し、陰性荷電による透過選択性が向上すること

が示されている。

また、特開平5-131125号公報には、スルホン化芳香族ポリスルホン系ポリマーと芳香族ポリスルホン系ポリマーをブレンドして得られる血液透析用膜が、 $\beta$ 2MGに対する高い篩い係数と同時に、アルブミンに対する低い篩い係数を示すことが報告されている。このように、陰性荷電基を血液接触面に持つ限外濾過膜は血漿タンパクの高い選択透過性を有することは知られている。

しかしながら、陰性荷電基と血液との接触は、生理学的によく知られているように血中の内因系凝固因子の一つである第12因子(XII)を活性化し、その結果生じるフラグメントXIIaが高分子キニノーゲンの存在下で第11因子(XI)を活性化する(例えば、E.Cenni,et.al, "Biomaterials and Bioengineering Handbook" Chap.8, pp205, D.L.Wise ed., Mercel Dekker,N.Y., (2000)や Kidney Int 1999 Mar;55(3)11097-103 を参照できる)。この活性化が、血液の凝固内因系のカスケードを活性化する引き金になる。また、因子XIIaはプレカリクレインをカリクレインに転換し、このカリクレインは高分子キニノーゲンに作用し、ブラジキニン(以下、BKNと称す。)を産生する。この産生したBKNは血液透析治療において熱っぽさ、指、唇などの知覚麻痺などのいわゆるアナフィラキシー様反応を引き起こす。したがって、血液透析においては陰性荷電基と血液が直接接触することは避けなければならない。

そこで、特開平08-505311号公報には、スルホン化されていないポリスルホン系ポリマーにスルホン化芳香族ポリスルホン系ポリマーをブレンドした膜において、スルホン化ポリスルホン系ポリマーのスルホン化度とブレンド物中のスルホン化ポリスルホン系ポリマーの含量の積を100以下にすることによって、ブラジキニンの産生量を抑制する方法が開示されている。しかし、スルホン酸残基総量を減少させるこの方法では、蛋白の選択透過性を低下させることになり、分画性能の低下は免れ得ない。さらに、該公報で開示されているブラジキニンの産生量の抑制は、スルホン化ポリスルホン系ポリマーのブレンド含量が高い場合の産生量と対比して抑制されるというものであり、該公報のブラジキニンの産生量が生体に対して影響がない、すなわち人工腎臓用として安全な程度であるかどうかは不明である。

また、特開平 11-313886 号公報には、負電荷を帯びたポリアクリロニトリルをベースとする透析用半透膜に、該半透膜と接触する血液または血漿の接触時の活性化を防止するために、中性または陽イオンポリマーを用いる方法が開示されている。この方法によると、中性または陽イオンポリマーにより膜全体の孔表面にある負電荷が覆われるため、ブラジキニンの産生は処理前に比較して減少することが期待されるが、ポリアクリロニトリルをベースとする透析用半透膜は陰性荷電が小さいために分画性能の点で十分でなかった。

このように、従来のいずれの方法も、陰性荷電基と血液が直接接触することにより発生する生体系に対する副作用を抑制しながら、十分な分画性能を有する分離膜を提供することができなかった。

#### 〔発明の開示〕

本発明の目的は、特に、血漿タンパクの選択分離性（分画性）に優れ、かつ内因凝固系、補体系、キニン系の活性がほとんどなく、生体適合性に極めて優れた、血液透析、血漿分離などに使用可能な非対称多孔質膜を提供することである。特に、本発明の目的は、分子量が約 67,000 のヒト血清アルブミンと AGE に代表される分子量が 3～4 万の蛋白を高い精度で選択分離することのできる合成ポリマーをベースにした非対称多孔質膜を提供することである。

また、本発明の第二の目的は、上記の生体適合性と選択分離性を兼ね備えた非対称多孔質膜の製造方法を提供することである。

上記の問題点に鑑みて、本発明者らは、合成ポリマーから主として構成される非対称構造の多孔質膜について鋭意検討を行った。その結果、断面構造において、被処理液負荷側には、少なくとも最表面に実質的に荷電を持たない緻密層が存在し、該最表面以外の膜の少なくとも一部には陰性荷電が存在することによって、前記課題を解決できることを見出して本発明を完成するに至った。

本発明においては、少なくとも最表面に実質的に荷電を持たない緻密層が、サイズバリアー（分子サイズに基づくふるい機能）として機能し、最表面以外の膜

部分がチャージバリアー(荷電による反発に基づくふるい機能)として機能する。

すなわち、本発明は、

(1) 合成ポリマーから主として構成される非対称多孔質膜であって、その断面構造において、被処理液負荷側には少なくとも最表面に実質的に荷電を持たない緻密層が存在し、該最表面以外の膜の少なくとも一部には陰性荷電が存在することを特徴とする非対称多孔質膜、

(2) 緻密層全体が実質的に荷電を持たないことを特徴とする(1)に記載の非対称多孔質膜、

(3) 陰性荷電が、緻密層直下に高密度に存在することを特徴とする(2)に記載の非対称多孔質膜、

(4) 陰性荷電が、緻密層を除いた全体に存在することを特徴とする(2)に記載の非対称多孔質膜、

(5) 陰性荷電が、多孔質膜を構成する合成ポリマーとは異なる高分子荷電物質に由来することを特徴とする(1)～(4)のいずれかに記載の非対称多孔質膜、

(6) 陰性荷電が、多孔質膜の緻密層を除いた部分を主として構成する合成ポリマーに由来することを特徴とする(1)～(4)のいずれかに記載の非対称多孔質膜、

(7) 緻密層の最表面のみが実質的に荷電を持たないことを特徴とする(1)に記載の非対称多孔質膜、

(8) 陰性荷電が、最表面層直下に高密度に存在することを特徴とする(7)に記載の非対称多孔質膜、

(9) 陰性荷電が、緻密層の最表面層を除いた全体に存在することを特徴とする(7)に記載の非対称多孔質膜、

(10) 陰性荷電が、多孔質膜を構成する合成ポリマーとは異なる高分子荷電物質に由来することを特徴とする(7)～(9)のいずれかに記載の非対称多孔質膜、

(11) 陰性荷電が、多孔質膜の緻密層の最表面を除いた部分を主として構



成する合成ポリマーに由来することを特徴とする（７）～（９）のいずれかに記載の非対称多孔質膜、

（１２）陰性荷電を有する合成ポリマーが、このポリマーから得られる基材膜のゼータ電位を測定したときに、 $pH=7.4$ においてマイナス $2mV$ 以下のゼータ電位を示すことを特徴とする（６）または（１１）に記載の非対称多孔質膜、

（１３）陰性荷電を有する合成ポリマーが、スルホン化ポリスルホン系ポリマーおよび脂肪族ポリスルホン系ポリマーから選ばれる少なくとも１種を含有してなるポリスルホン系ポリマーである（１２）に記載の非対称多孔質膜、

（１４）スルホン化ポリスルホン系ポリマーが、スルホン化芳香族ポリスルホン系ポリマー、スルホン化脂肪族ポリスルホン系ポリマー、および親水性ポリマーと芳香族ポリスルホン系ポリマーとの共重合体のスルホン化体から選ばれる少なくとも１種である（１３）に記載の非対称多孔質膜、

（１５）実質的に荷電をもたない層が非荷電親水性素材からなることを特徴とする（１）～（１４）のいずれかに記載の非対称多孔質膜、

（１６）非荷電親水性素材が、親水性ポリマー、親水性ポリマーと芳香族ポリスルホン系ポリマーとの混合物、親水性ポリマーと芳香族ポリスルホン系ポリマーとの共重合体から選ばれる少なくとも１種である（１５）に記載の非対称多孔質膜、

（１７）親水性ポリマーが、直鎖もしくは分岐アルキレンオキサイド系ポリマー、またはポリビニルピロリドンである（１６）に記載の非対称多孔質膜、

（１８）膜が被処理液中に存在する複数の溶質および／または分散質を濾過および／または拡散により分離するための膜である（１）～（１７）のいずれかに記載の非対称多孔質膜、

（１９）膜が血液透析および／または血液濾過膜であることを特徴とする（１８）に記載の非対称多孔質膜、

（２０）実質的に荷電を持たない合成ポリマーから主として構成され溶液負荷側に緻密層を有する非対称構造の多孔質基材膜に、緻密層に阻止されうる高分子陰性荷電物質の溶液を緻密層と反対側から濾過もしくは拡散させることにより、

高分子陰性荷電物質の透過を緻密層で阻止して緻密層を除く部分に陰性荷電を導入し、陰性荷電物質を緻密層を除く部分に固定することを特徴とする(1)~(5)のいずれかに記載の非対称多孔質膜の製造方法、

(21) 高分子陰性荷電物質を緻密層直下で阻止して、緻密層直下に陰性荷電を高密度に導入することを特徴とする(20)に記載の非対称多孔質膜の製造方法、

(22) 陰性荷電を有する合成ポリマーを主成分とするポリマー溶液から多孔質の基材膜を形成した後、該基材膜の表面に、実質的に荷電を持たない合成ポリマー溶液を接触させ、続いて凝固させて実質的に荷電を持たない層を形成する請求項(1)、(2)、(4)および(6)~(19)のいずれかに記載の非対称多孔質膜の製造方法、

(23) 陰性荷電を有する合成ポリマーを主成分とするポリマー溶液を2重円筒紡口の外筒より吐出し、紡口の内筒から、上記合成ポリマーに対して凝固作用を有する実質的に荷電を持たない合成ポリマー溶液を吐出させる(1)~(19)のいずれかに記載の非対称多孔質膜の製造方法、および

(24) 3重円筒状紡口を用い、該3重円筒紡口の外筒から、陰性荷電を有する合成ポリマーを主成分とするポリマー溶液を吐出し、中間筒から実質的に荷電を持たない合成ポリマー溶液を吐出し、更に内筒から上記陰性荷電を有する合成ポリマー及び実質的に荷電を持たない合成ポリマーに対して凝固作用を有する溶剤を吐出させる(1)~(19)のいずれかに記載の非対称多孔質膜の製造方法、

に関するものである。

#### 〔図面の簡単な説明〕

図1は、本発明の非対称多孔質膜の一つの態様を示す断面模式図である。

図2は、本発明の非対称多孔質膜の緻密層直下に陰性荷電を導入する方法の一例を示す模式図である。

図3は、各種の膜における $\alpha$ 1-ミクログロブリンふるい係数およびアルブミンのふるい係数を示すグラフである。

## 〔発明の実施の最良の形態〕

本発明において、非対称多孔質膜を主として構成する合成ポリマーとは、分離用膜として通常使用される合成ポリマーであれば特に限定しないが、血液の処理に好ましく用いられる合成ポリマーがよい。具体的には、ポリアクリロニトリル系ポリマー、ポリメチルメタクリレート系ポリマー、ポリアミド系ポリマー、ポリスルホン系ポリマー、エチレンビニルアルコール共重合体のいずれかから選ばれることが好ましい。中でも、樹脂強度、耐滅菌性に優れ、製膜時の孔径や構造のコントロール性にも優れるという理由からポリスルホン系ポリマーが最も好ましい。

本発明において、「・・・系ポリマー」とは、該ポリマーを主成分とする合成ポリマーのことである。例えば、本発明において、ポリアクリロニトリル系ポリマーというときは、ポリアクリロニトリルを主成分とする合成ポリマーの意味である。

これらの合成ポリマーは、例えばアニオン性基などの任意の官能基を有するモノマーを主要成分以外に含んでもよい。またポリマーの一部が化学修飾され、アニオン性基などの官能基が導入されたものを含んでもよい。

なお、これらの合成ポリマーは膜を構成する主要成分であるので、例えば、親水化などを目的として親水性ポリマーを併用したり、孔径形成剤などを併用することができる。

本発明において、膜に負荷する液体とは、複数の溶質および／または分散質を含んだ液体である。その代表例は、低分子から高分子の様々な溶質を成分として含み、同時に血球細胞を分散成分として含む血液である。血液は、全血のみではなく、血漿や赤血球などの成分が分離された血液も含む。したがって、本発明の非対称多孔質膜は、血液透析、血液濾過、血漿分離などに使用可能な膜が代表例となる。

本発明の、合成ポリマーから主として構成される非対称構造の多孔質膜は、その断面構造において、被処理液負荷側に緻密層を有し、かつ内部は該緻密層よりも孔径が大きく、被処理液負荷側と反対方向に向かうほど平均孔径が増大する多孔性構造を有する支持層から形成される非対称構造多孔質膜が好ましい。このような構造であれば、平膜でも中空糸膜であっても良く、膜の形状は特に限定しない。

この緻密層の厚みが薄い場合は、血液中の有用蛋白であるアルブミンが透過し易くなり、一方、緻密層を厚くすると透過抵抗が大きくなり全濾過量が減少することから、緻密層の厚みとしては $1 \sim 20 \mu\text{m}$ 程度が好ましく、より好ましくは $2 \sim 10 \mu\text{m}$ である。該緻密層の平均孔径は、透析アミロイドーシスの原因となる低分子量血漿タンパク質やAGEなどの透過性を上げ、血漿アルブミンの漏洩が少なくできる平均孔径に設定することが重要である。また、凝固系第12因子、高分子キニノーゲン、プレカリクレインを、陰性荷電を有する支持層と接触させることのない平均孔径に設定することがさらに重要である。したがって、該緻密層の分画分子量は $10 \sim 100 \text{kD}$ 程度が好ましく、より好ましくは $30 \sim 100 \text{kD}$ である。なお、ここでいう分画分子量とは阻止率が90%となるデキストラン分子の平均分子量と定義する。

上記の緻密層は、少なくとも最表面が実質的に荷電を持たないことが必要である。該緻密層は、緻密層全体に亘って荷電を持たないものであっても良く、緻密層の最表面だけが荷電を持たいものであっても良い。ここで実質的に荷電を有しないとは、実施例に記載のと電位測定方法において $\text{pH} = 7.4$ でのと電位がマイナス $2 \text{mV}$ よりも高く、プラス $30 \text{mV}$ 以下の荷電を有することである。また、本発明でいう最表面とは、緻密層のように膜の断面写真等によって目視できるものではなく、X線光電子分光法等の表面解析手段によって解析することができる程度の薄層のことである。

本発明の非対称多孔質膜は、サイズバリアーである緻密層に加えて、最表面以外の膜の、少なくともその一部にチャージバリアーとして機能する陰性荷電が存在することが必要である。

陰性荷電の分布については、緻密層が全体に亘って荷電を持たない場合は、緻密層を除く膜のいずれかの部分あるいは全体に亘って陰性荷電が存在しても良いが、少なくともその一部がチャージバリアーとして機能する必要がある。本発明の非対称多孔質膜は、被処理液負荷側に対して反対側の平均孔径が大きい非対称膜であるため、平均孔径が緻密層に近い側に少なくとも陰性荷電が存在すれば、その部分が主にチャージバリアーとして効果的に機能することが期待される。陰性荷電が緻密層の直下に高密度で存在すればチャージバリアーとしてより好ましい。また、血液透析においては、エンドトキシン等の陰性荷電を有する生理活性物質の逆流を阻止する意味から、陰性荷電は緻密層を除く膜全体に亘って存在することが好ましい。

一方、緻密層の最表面だけが荷電を持たない場合は、最表面を除く緻密層全体あるいは最表面を除く膜の全体に亘って陰性荷電が存在してもよいが、少なくともその一部がチャージバリアーとして機能することが必要である。緻密層の最表面を除いた部分に少なくとも陰性荷電が存在すれば、その部分が主にチャージバリアーとして効果的に機能することが期待される。また、血液透析においては、エンドトキシン等の陰性荷電を有する生理活性物質の逆流を阻止する意味から、陰性荷電は緻密層の最表面を除く膜全体に亘って存在することが好ましい。

図1には、本発明の非対称多孔質膜の一つの態様を示した。図1に示すように、被処理液透過方向の断面において、被処理液と接触する側に細孔サイズが最も小さい緻密層(a)を設ける。緻密層(a)は、透過抵抗となるため、数 $\mu\text{m}$ 以下の厚さであることが好ましい。緻密層直下の膜の透過側に陰性荷電を有する層(b)を設ける。荷電層(b)の細孔半径は、緻密層(a)より大きい。荷電層の厚さに制約はないが、およそ $1\mu\text{m}$ 以上あれば十分である。この態様においては、緻密層(a)全体が実質的に荷電を持たない。

少なくとも一部がチャージバリアーとして機能する陰性荷電の由来は、元々荷電を持たない膜の場合は、後から膜に付与される荷電物質に由来し、膜が元々陰性荷電を持っている場合は、膜そのものに由来する。

陰性荷電が、後から膜に付与される荷電物質に由来する場合は、実質的に荷電

を持たない非対称多孔質膜を基材とし、これに対して、陰性荷電を有するポリマーを緻密層の反対側から膜内部に付与して固定化した膜が用いられる。このように、実質的に荷電を持たない基材膜に付与された陰性荷電は、少なくともその一部が膜中の所望の部分においてチャージバリアーとして機能する。

陰性荷電が、基材膜が元々持っている荷電に由来する場合は、陰性荷電を有する膜を基材膜とし、この表面に実質的に荷電を持たない最表面が少なくとも形成されていればよい。このような例としては、陰性荷電を有する非対称多孔質膜の緻密層の表面に、別途、実質的に荷電を持たない合成ポリマーを塗布した膜や、陰性荷電を有する多孔質膜の表面に、別途、実質的に荷電を持たない合成ポリマーを凝固させて緻密層を形成させた複合膜が挙げられる。また、多重スリットタイプの紡口を用いて、陰性荷電を有する多孔質の基材部分と、少なくとも最表面が実質的に荷電を持たない緻密層とを製膜時に同時に一体化したものでよい。さらに、複数のスリットから吐出する合成ポリマーの組成を変えれば、基材膜の一部に陰性荷電が付与された膜が得られるので、これらを適宜選択することができる。このように、基材膜が陰性荷電を有する多孔質膜である場合は、膜が元々持っている陰性荷電が、少なくともその一部が膜中の所望の部分においてチャージバリアーとして機能する。

本発明でいう陰性荷電を有する基材膜とは、前記（９頁の４～１７行目）に説明した合成ポリマーのいずれかから主として構成されるものでよいが、 $pH=7.4$ における電位がマイナス  $2mV$  以下を示す非対称多孔質膜であり、好ましくはマイナス  $4mV$  以下、マイナス  $50mV$  以上を示す非対称多孔質膜である。このゼータ電位の範囲を満たせば、ポリマーの種類や組成は問わず、適宜製膜されたものを用いてもよく、市販の非対称多孔質の合成膜を利用することもできる。

なお、前記した陰性荷電を有する合成ポリマーとは、このポリマーから得られる基材膜が上記のゼータ電位を示すものである。

一方、本発明でいう実質的に荷電を持たない基材膜とは、前記（９頁の４～１７行目）に説明した合成ポリマーのいずれかから主として構成されるものでよいが、 $pH=7.4$ における電位がマイナス  $2mV$  を超える非対称多孔質膜であ

り、好ましくはマイナス2mVよりも高く、プラス30mV以下を示す非対称多孔質膜である。このゼータ電位の範囲を満たせば、ポリマーの種類や組成は問わず、適宜製膜されたものを用いてもよく、市販の非対称多孔質の合成膜を利用することもできる。

なお、前記した実質的に荷電を持たない合成ポリマーとは、このポリマーから得られる基材膜が上記のゼータ電位を示すものである。

このような陰性荷電を有する非対称多孔質膜を用いると、荷電を持たない最表面以外の部分で陰性荷電がチャージバリアーとして機能し、ヒト血清アルブミンを静電的に反発することによって血漿アルブミンの透過性を抑制し、血漿アルブミンの漏洩を少なくすることができる。

なお、本発明において、合成ポリマーから主として構成されとは、非対称多孔質膜の構成成分の50%以上がある特定のポリマーであることを意味する。例えば、ポリスルホン系ポリマーの場合、非対称多孔質膜の構成成分の50wt%以上、好ましくは60wt%以上がポリスルホン系ポリマーであることを言う。

以下、陰性荷電が、基材膜が元々持っている荷電に由来する場合であって、合成ポリマーとしてポリスルホン系ポリマーを用いる例についてさらに詳細に説明するが、本発明はこれに限定されるものではない。

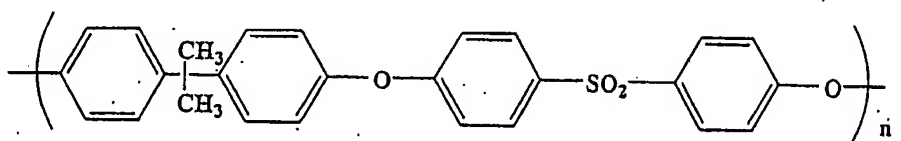
本発明において、ポリスルホン系ポリマーとは、スルホン結合を有するポリマーの総称であり、スルホン化されているポリマーも、スルホン化されていないポリマーも含む。さらに、親水性ポリマーとの共重合体をも含む。ここで、親水性ポリマーとは、ポリエチレンオキサイドで代表される直鎖もしくは分岐アルキレンオキサイド系ポリマー、ポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコール等が挙げられる。

ポリスルホン系ポリマーは、芳香族ポリスルホン系ポリマーと脂肪族ポリスルホン系ポリマーとに大別されるが、本発明において「芳香族ポリスルホン系ポリマー」とは、スルホン化芳香族ポリスルホン系ポリマーとスルホン化されていない芳香族ポリスルホン系ポリマーとを区別するために使用しているものであり、スルホン化されていない芳香族ポリスルホン系ポリマーのことを言う。また、本

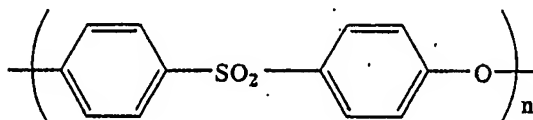
発明において、「脂肪族ポリスルホン系ポリマー」とは、同様にスルホン化脂肪族ポリスルホン系ポリマーとスルホン化されていない脂肪族ポリスルホン系ポリマーを区別するものであり、スルホン化されていない脂肪族ポリスルホン系ポリマーのことを言う。

本発明で用いられる、芳香族ポリスルホン系ポリマーの具体例としては、繰返し単位が下記化学式(1)、化学式(2)、化学式(3)、化学式(4)または化学式(5)で示される芳香族ポリスルホン系ポリマーが挙げられるが、工業的に入手し易い、繰返し単位が化学式(1)、化学式(2)または化学式(3)で示される芳香族ポリスルホン系ポリマーが好ましい。

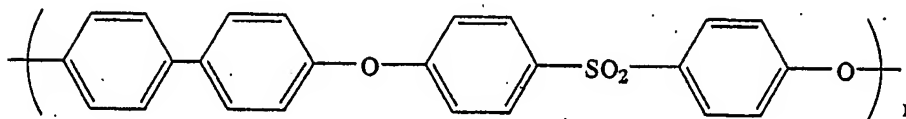
化学式(1)



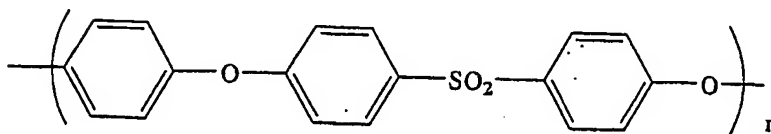
化学式(2)



化学式(3)

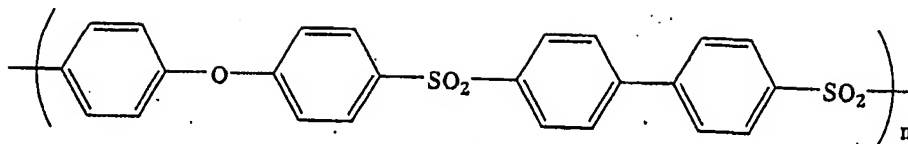


化学式(4)





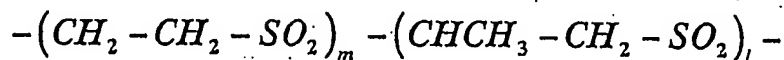
## 化学式 (5)



上記式中  $n$  で示される重合度については特に限定するものではないが、ポリマーの重量平均分子量として 1000 ~ 100 万が好ましく、より好ましくは 5000 ~ 10 万である。

また、本発明で用いられる脂肪族ポリスルホン系ポリマーの具体例としては、繰返し単位が下記化学式 (6) で示される脂肪族ポリスルホン系ポリマーが挙げられる。

## 化学式 (6)



なお、上記化学式 (6) 中、 $m$ ,  $l$  で示される重合度については特に限定するものではないが、該ポリマーの分子量は、重量平均分子量で 6000 ~ 60000 が好ましく、より好ましくは 10000 ~ 200000 である。

本発明においては、ポリスルホン系ポリマーは、親水性ポリマーとの共重合体として用いることができる。本発明で用いられるスルホン化されていないポリスルホン系ポリマーと親水性ポリマーとの共重合体としては、親水性ポリマーと芳香族ポリスルホン系ポリマーとの共重合体、具体的にはポリエチレンオキシドで代表される直鎖もしくは分岐アルキレンオキシド系ポリマー、ポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコール等と上記芳香族ポリスルホン系ポリマーとのブロックもしくはグラフト共重合体が挙げられ、中でもポリエチレンオキシドで代表される直鎖もしくは分岐アルキレンオキシド系ポリマーと上記芳香族ポリスルホン系ポリマーとのブロックもしくはグラフト共重合体が好ましい。

本発明で用いられるスルホン化されていないポリスルホン系ポリマーと親水性

ポリマーとの共重合体は、上記親水性ポリマーと芳香族ポリスルホン系ポリマーのブロックもしくはグラフト共重合体ばかりでなく、これら親水性ポリマーの繰返し単位と芳香族ポリスルホン系ポリマーの繰返し単位とのランダム共重合体も使用できるが、上記親水性ポリマーと芳香族ポリスルホン系ポリマーのブロックもしくはグラフト共重合体が好ましい。

本発明において、ポリスルホン系ポリマーは、スルホン化ポリスルホン系ポリマーおよび脂肪族ポリスルホン系ポリマーから選ばれる少なくとも1種を含有することが好ましい。

該スルホン化ポリスルホン系ポリマーとしては、スルホン結合を有し、かつスルホン化されているポリマーの総称であり特に限定されるものではないが、例えば、スルホン化芳香族ポリスルホン系ポリマー、スルホン化脂肪族ポリスルホン系ポリマー、及びこれら各々と親水性ポリマーとの共重合体が用いられる。

これらスルホン化芳香族ポリスルホン系ポリマー、スルホン化脂肪族ポリスルホン系ポリマーの具体例としては、上記ポリスルホン系ポリマーにおいて示した具体例のスルホン化体が挙げられ、好ましく用いられる。

親水性ポリマーとの共重合体としては、親水性ポリマーと芳香族ポリスルホン系ポリマーのスルホン化体との共重合体、例えば、ポリエチレンオキサイドで代表される直鎖もしくは分岐アルキレンオキサイド系ポリマー、ポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコール等と上記芳香族ポリスルホン系ポリマーのスルホン化体とのブロックもしくはグラフト共重合体が挙げられ、中でもポリエチレンオキサイドで代表される直鎖もしくは分岐アルキレンオキサイド系ポリマーと上記芳香族ポリスルホン系ポリマーのスルホン化体とのブロックもしくはグラフト共重合体が好ましく用いられる。

芳香族ポリスルホン系ポリマー及び脂肪族ポリスルホン系ポリマーのスルホン化の手法としては公知の方法を用いて実施すれば良く、一例を芳香族ポリスルホン系ポリマーの場合で示すと、芳香族ポリスルホン系ポリマーを塩化メチレンに溶解したポリマー溶液とクロルスルホン酸を塩化メチレンに溶解した溶液を反応容器中で攪拌しながら混合し、生成したポリマーをイソプロパノールで沈殿、洗浄後乾燥して粉末状のポリマーとして得ることができる。但し、スルホン化の手

法についてはこれに限定されるものではない。

また、親水性ポリマーと芳香族ポリスルホン系ポリマーのスルホン化体との共重合体の合成方法としては、(a) 芳香族ポリスルホン系ポリマーと親水性ポリマーからなる共重合体をスルホン化する方法、(b) 芳香族ポリスルホン系ポリマーをスルホン化した後、親水性ポリマーと共重合する方法、(c) 芳香族ポリスルホン系ポリマーの原料モノマーをスルホン化後、スルホン化芳香族ポリスルホン系ポリマーを合成し、さらに親水性ポリマーと共重合する方法があるが、これらのいずれの合成方法であっても良く、特に限定されない。

スルホン化して得られるスルホン化ポリスルホン系ポリマーが、スルホン化芳香族ポリスルホン系ポリマーの場合、その置換度が1以上の場合は、スルホン化による親水性が強く水溶性となる傾向にあるために、使用が難しい。

置換度が0.5以上、1未満においては水膨潤性を示すため、スルホン化芳香族ポリスルホン系ポリマー単独で使用することはできず、スルホン化されていないポリスルホン系ポリマーである芳香族ポリスルホン系ポリマーと混合して使用する。この場合、ドープ溶液中の芳香族ポリスルホン系ポリマーに対するスルホン化芳香族ポリスルホン系ポリマーの混合比(重量比)は、 $(\text{スルホン化芳香族ポリスルホン系ポリマー}) / (\text{芳香族ポリスルホン系ポリマー}) = 0.02 \sim 0.75$ が好ましく、より好ましくは、0.05～0.5である。

置換度が0.05以上0.5未満ではスルホン化芳香族ポリスルホン系ポリマー単独で、あるいは芳香族ポリスルホン系ポリマーと混合して使用できる。混合して用いる場合、ドープ溶液中の芳香族ポリスルホン系ポリマーに対するスルホン化芳香族ポリスルホン系ポリマーとの混合比(重量比)は、 $(\text{スルホン化ポリスルホン系ポリマー}) / (\text{芳香族ポリスルホン系ポリマー}) = 0.1 \sim 1$ が好ましく、より好ましくは、0.1～0.9である。置換度及び混合比を変えることにより膜全体の陰性荷電量(スルホン化密度)を所望のものに設定することが可能となり、陰性荷電による静電反発力を調整可能にすることができる。置換度が0.05未満であるとスルホン化による陰性荷電量が低すぎるために単独使用でも十分な分画性能を発現させることが難しい。

一方、置換度が0.3未満の場合、スルホン化芳香族ポリスルホン系ポリマー

の単独使用、及び芳香族ポリスルホン系ポリマーとの混合使用ではポリマーの親水性が不足するため、親水性の高分子化合物と併用することにより親水性を上げる必要がある。併用できる親水性の高分子化合物としては、ポリエチレンオキサイドで代表される直鎖もしくは分岐アルキレンオキサイド系ポリマー、ポリビニルピロリドン、ポリエチレンオキサイド等の親水性ポリマー、あるいは該親水性ポリマーと芳香族ポリスルホン系ポリマーとの共重合体等が挙げられる。

本発明の非対称多孔質膜においては、親水性能をより向上させるためには置換度を問わずに親水性の高分子化合物を併用することが好ましい実施態様であり、親水性の高分子化合物のドープ溶液中の含有量は、好ましくは0.5～20wt%、より好ましくは1～10wt%である。ここでいう置換度（スルホン化度またはD.S）とは、ポリスルホン骨格の繰返し単位あたりに存在するスルホン酸基の数と定義する。

さらに、ポリスルホン系ポリマーの中で脂肪族ポリスルホン系ポリマーについては、スルホン化することなくして陰性荷電が強く、例えば、化学式（6）で示す繰返し単位を有する脂肪族ポリスルホン、先に記述した公知の手法を用いてさらにスルホン化を実施しても良いが、スルホン化を実施しなくともスルホン化ポリスルホン系ポリマーの代わりに用いることができる。

スルホン化脂肪族ポリスルホン系ポリマー、および脂肪族ポリスルホン系ポリマーは、それぞれ単独で使用しても良いが、芳香族ポリスルホン系ポリマーを併用することもできる。併用する場合は、スルホン化脂肪族ポリスルホン系ポリマー、および脂肪族ポリスルホン系ポリマーの保持する陰性荷電量にもよるが、ドープ溶液中のスルホン化脂肪族ポリスルホン系ポリマー又は脂肪族ポリスルホン系ポリマーと芳香族ポリスルホン系ポリマーの混合比（重量比）は、（スルホン化脂肪族ポリスルホン系ポリマー又は脂肪族ポリスルホン系ポリマー）／（芳香族ポリスルホン系ポリマー）＝0.1～0.9が好ましく、より好ましくは、0.15～0.8である。

さらに、親水性付与の観点から親水性の高分子化合物を併用することは好ましい実施態様であり、親水性の高分子化合物のドープ溶液中の含有量は、0.5～20wt%が好ましく、より好ましくは1～10wt%である。

また、本発明における陰性荷電を有する非対称多孔質膜の構成成分には、スルホン化芳香族ポリスルホン系ポリマー、スルホン化脂肪族ポリスルホン系ポリマー、脂肪族ポリスルホン系ポリマーを併用して用いることもできる。

本発明の非対称多孔質膜においては、その溶液負荷側に少なくとも最表面が実質的に荷電を持たない緻密層が存在するが、その最表面が非荷電親水性素材を含有することが好ましい。すなわち、緻密層全体に亘って荷電を持たない場合は、緻密層がこの非荷電親水性素材から構成されていても良く、実質的に荷電を持たない緻密層の最表面にこの素材が含まれていても良い。また、緻密層の最表面だけが荷電を持たない場合は、最表面がこの非荷電親水性素材から構成されていることが好ましい。

本発明において、非荷電親水性素材とは、荷電を実質的に有しない親水性素材を言う。なお、荷電を実質的に有しないとは、実施例に記載のと電位測定方法において  $pH=7.4$  でのと電位がマイナス  $2mV$  よりも高く、プラス  $30mV$  以下の荷電を有することである。

即ち、陰性荷電を有していても、血液との接触により産生されるブラジキニン (BKN) により引き起こされる、血液透析治療において熱っぽさ、指、唇などの知覚麻痺などのいわゆるアナフィラキシー様反応等の問題の起こらない程度、即ち該と電位測定方法において  $pH=7.4$  でのと電位がマイナス  $2mV$  よりも高い陰性荷電であれば、本発明の非荷電親水性素材に含まれる。

以下、合成ポリマーとしてポリスルホン系ポリマーを用いる例において、非荷電親水性素材を詳細に説明するが、本発明はこれに限定されるものではない。

親水性素材とは、水酸基、アクリルアミド基、エーテル基のような水素結合性官能基や、カルボキシル基、スルホン酸基、第4級アミン基のような電離性官能基を介して水分子に親和力を示すポリマーや天然高分子あるいはその誘導体などを含有するものを言い、例えば、デンプン、ペクチン、ゼラチン、カゼイン、デキストランなどの天然の高分子およびオリゴマー、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロースなど半合成高分子およびオリ

ゴマー、ポリエチレンオキサイドに代表される分岐あるいは直鎖のポリアルキレンオキサイド、ポリエチレングリコール、ポリビニルアルコール、ポリビニルメチルエーテル、ポリビニルピロリドン、ポリアクリル酸ナトリウム、ポリエチレンイミン、ポリアクリルアミド、これらの少なくとも１種と芳香族ポリスルホン系ポリマーとの混合体、およびこれらの少なくとも１種と芳香族ポリスルホン系ポリマーとの共重合体等が挙げられる。

これらの中で直鎖あるいは分岐ポリアルキレンオキサイド、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン等の親水性ポリマー、該親水性ポリマーと芳香族ポリスルホン系ポリマーとの混合体、該親水性ポリマーと芳香族ポリスルホン系ポリマーとの共重合体が好ましく、より好ましくは直鎖あるいは分岐アルキレンオキサイド系ポリマー、該アルキレンオキサイド系ポリマーと芳香族ポリスルホン系ポリマーとの混合体、該アルキレンオキサイド系ポリマーと芳香族ポリスルホン系ポリマーとの共重合体、ポリビニルピロリドン、ポリビニルピロリドンと芳香族ポリスルホン系ポリマーとの混合体、およびポリビニルピロリドンと芳香族ポリスルホン系ポリマーとの共重合体である。特に好ましくはポリエチレンオキサイド、ポリビニルピロリドン、これら各々と芳香族ポリスルホン系ポリマーとの混合体、およびこれら各々と芳香族ポリスルホン系ポリマーと共重合体である。

本発明において、非荷電親水性素材として、あるいはポリスルホン系ポリマーとの共重合体として使用されるポリアルキレンオキサイドは、直鎖状物のみならず、分岐状物でも利用でき、特にポリアルキレンオキサイドは膜表面にいわゆる散漫層を形成することから、極めて良好な生体適合性を発現し、かつ高分子キニノーゲンなどの蛋白と基材膜との接触を大幅に抑制することが出来る。例えば、この分岐アルキレンオキサイドを有する芳香族ポリスルホン共重合体の製法は米国特許第 6 1 7 2 1 8 0 号明細書に示されている。

非荷電親水性素材の好ましい例である直鎖あるいは分岐アルキレンオキサイド系ポリマー、該アルキレンオキサイド系ポリマーと芳香族ポリスルホン系ポリマーとの混合体、該アルキレンオキサイド系ポリマーと芳香族ポリスルホン系ポリマーとの共重合体、ポリビニルピロリドン、ポリビニルピロリドンと芳香族ポリ

スルホン系ポリマーとの混合体、およびポリビニルピロリドンと芳香族ポリスルホン系ポリマーとの共重合体、中でもポリエチレンオキサイド、ポリビニルピロリドン、これら各々と芳香族ポリスルホン系ポリマーとの混合体、およびこれら各々と芳香族ポリスルホン系ポリマーと共重合体は、血液との接触による血小板、内因凝固系、補体系、キニン系の活性度が極めて低く、生体適合性が良好であるばかりではなく、血漿タンパクの付着も少ないため血液処理中、例えば、透析中において血液処理膜としての経時的な透過性の変化を抑制することができるという特徴も有する。

さらに、これらの非荷電親水性素材は、基材膜である多孔質膜を構成するポリスルホン系ポリマーの良溶剤に溶解するばかりでなく、該良溶剤とポリスルホン系ポリマーの非溶剤とからなる混合溶媒に、広範囲の混合割合で溶解するために、基材膜の紡糸および製膜時に該混合溶媒に溶解させて、あるいは基材膜への後コート処理などによって容易に基材膜の血液接触面側に、これらの非荷電親水性素材を有する表面層を形成できる利点をも有する。

本発明でいう、緻密層の少なくとも最表面に実質的に荷電を持たない層があるか否かの評価は、基材膜を構成する合成ポリマーの種類や高分子荷電物質の種類に応じて、X線光電子分光法などの表面解析手段から適宜選択して行えばよい。例えば、合成ポリマーがポリスルホン系ポリマーであって、緻密層の少なくとも最表面の実質的に荷電を持たない層として非荷電親水性素材を含有する層を有するか否かの評価については、以下のように行う。

光電子分光法 (X-ray photoelectron spectroscopy) (以下、XPSと称す。) により、非荷電親水性素材の表面濃度指数として硫黄原子に対する酸素原子の比率 ( $[O]/[S]$ )、あるいは硫黄原子に対する窒素原子の比率 ( $[N]/[S]$ ) を測定する。ここで、 $[O]/[S]$ 、あるいは $[N]/[S]$  の評価区別は、用いる非荷電親水性素材により決まり、例えば、ポリビニルピロリドンを含むポリマーの場合は $[N]/[S]$ の値を使用し、一方、ポリアルキレンオキサイドを含むポリマーの場合には $[O]/[S]$ の値を使用する。ポリビニルピロリドンとポリアルキレンオキサイドの両者を含む場合は、 $[O]/[S]$ 、あるいは $[N]/[S]$  のどちらか一方を使用する。

本発明において、非荷電親水性素材を含有する層を有するとは、非荷電親水性素材の表面濃度指数が $[O]/[S]$ の場合は $[O]/[S] > 6$ 、好ましくは $[O]/[S] > 7$ であることを言い、 $[N]/[S]$ の場合は $[N]/[S] > 1.5$ 、好ましくは $[N]/[S] > 2.0$ であることを言う。また、ポリビニルピロリドンとポリアルキレンオキサイドの両者を含む場合は、 $[O]/[S]$ 、あるいは $[N]/[S]$ のどちらか一方の値が上記を満足してれば良い。

次に、本発明の非対称多孔質膜の製造方法について説明するが、本発明の非対称多孔質膜の製造方法は大きく分けて7通り存在する。

すなわち、

①陰性荷電を有する多孔質膜を基材膜とし、この表面で、別途、実質的に荷電を持たない合成ポリマーを凝固させて緻密層を形成させる方法、

②実質的に荷電を持たない非対称多孔質の基材膜に対して、膜の支持層側から緻密層側に向かって、緻密層を透過しないサイズの高分子荷電物質を含む溶液を付与し、高分子荷電物質を膜内部に固定化する方法、

③陰性荷電を有する合成ポリマーを含むドープ溶液を2重円筒紡口の外筒より吐出し、紡口の内筒から実質的に荷電を持たない合成ポリマーを非溶剤と良溶剤との混合溶剤に溶解させた混合溶液を吐出させ、続いて凝固させることにより製膜する方法、

④該ドープ溶液を3重円筒紡口の外筒より吐出し、中間筒から実質的に荷電を持たない合成ポリマーを含む溶液を吐出し、さらに内筒からドープと実質的に荷電を持たない合成ポリマーに対して凝固作用を有する溶剤を吐出させることにより製膜する方法、

⑤該ドープ溶液を2重円筒紡口の外筒より吐出し、紡口の内筒から非溶剤と良溶剤からなる溶液を吐出し、凝固させ多孔質膜を形成させたのち、得られた中空状膜の緻密層触面に、実質的に荷電を持たない合成ポリマーを含む溶液を接触させることにより製膜する方法、

⑥実質的に荷電を持たない非対称多孔質膜を基材膜とし、この表面で、別途、陰性荷電を有する合成ポリマーを凝固させて緻密層を形成させた後、さらに、こ



の緻密層表面に実質的に荷電を持たない合成ポリマーを含む溶液を接触させる方法、および

⑦該ドーブ溶液を3重円筒紡口の間より吐出し、外筒から実質的に荷電を持たない合成ポリマーを含む溶液を吐出し、さらに内筒からドーブと実質的に荷電を持たないポリマーに対して凝固作用を有する溶剤を吐出させることにより陰性荷電を含む緻密層を形成させ、さらに、この緻密層表面に実質的に荷電を持たない合成ポリマーを含む溶液を接触させることにより製膜する方法、である。

上記の製造方法のうち、①および②の方法は、緻密層全体に亘って荷電を持たない場合に好ましい製造方法である。また、③～⑦の方法は、緻密層の最表面が荷電を持たない場合に好ましい製造方法である。

①の製造方法は、陰性荷電を有するが所望の緻密層を持たない多孔質膜を準備し、この基材膜の表面で、別途、実質的に荷電を持たない合成ポリマーを凝固させて緻密層を形成させるものである。

陰性荷電を有する基材膜は、前記（9頁の4～17行目）に説明した合成ポリマーのいずれかから主として構成されるものでよいが、 $\text{pH}=7.4$ における電位がマイナス2mV以下を示す多孔質膜であり、好ましくはマイナス4mV以下、マイナス50mV以上を示す多孔質膜である。膜がゼータ電位の範囲を満たせば、ポリマーの種類や組成については問わず、適宜製膜されたものを用いてもよく、市販の多孔質合成膜を基材膜として利用することもできる。

緻密層の形成にあたっては、公知の複合膜の製造方法に準じればよい。すなわち、緻密層を形成する合成ポリマーの良溶剤であって、しかも基材膜を溶解しない溶剤に緻密層を形成する合成ポリマーを溶解した溶液を用いる。次に、基材膜の表面にこの溶液を接触させた後、緻密層を形成する合成ポリマーの非溶剤でしかも基材膜を溶解しない凝固液を接触させるか、あるいは乾燥によって溶剤を除去してポリマーを析出させれば複合膜が得られる。

基材膜の表面に複合化される緻密層は、前記（9頁の4～17行目）に説明した合成ポリマーのいずれかから形成されればよく、実質的に荷電を持たない合成

ポリマーを用いる。ポリマーの種類や組成については、前記（１２頁下から３行目～１３頁６行目）の定義を満たすものであれば、特に限定しない。また、形成された緻密層の最表面に、本発明でいう非荷電親水性素材を塗布しても良く、或いは、緻密層自体を非荷電親水性素材から形成しても良い。

②の製造方法においては、非対称多孔質膜内の緻密層直下に荷電膜層を形成させるには、まず、膜の支持層側から緻密層のある側に向かって荷電性物質の溶液を濾過もしくは拡散で供給する。荷電物質として、緻密層を透過しないサイズのものを使用すると、荷電物質は膜の支持層を進み緻密層に向かうが、緻密層で進行を阻止されて緻密層直下の多孔質支持層に捕捉される。続いて、補足された荷電物質を固定する。

固定法は、荷電物質どうしもしくは荷電物質と膜材質との間で架橋を起こさせる架橋剤（固定剤）を含む溶液を膜の支持層側から濾過もしくは拡散により供給し、局所で架橋反応を起こさせることにより、荷電物質は膜内の緻密層直下の位置に物理的、化学的に固定するのが好ましいが、膜内に固定化できるのであれば、架橋以外の方法であっても良い。

或いは、荷電物質を膜の支持層側から濾過もしくは拡散しつつ、架橋剤（固定剤）を緻密層側から拡散により供給して、荷電物質を緻密層直下に固定することもできる。

非対称膜の凝固工程において、膜の外側に存在する凝固剤に荷電性官能基を導入し得る化学物質を用いてポリマー溶液と直接反応させることにより、膜の断面方向における荷電の分布に極性を持たせ、膜の外側に荷電が存在し、緻密層の部分では荷電が発生しないようにして、内面に荷電が露出しない荷電膜を得ることもできる。

この製造方法において、基材膜は、前記（９頁の４～１７行目）に例示した合成ポリマーのいずれから構成されるものでよいが、実質的に荷電を持たない非対称多孔質膜である。実質的に荷電を持たない膜とは、実施例に記載のゼータ電位測定方法において、 $pH=7.4$ におけるゼータ電位がマイナス $2mV$ よりも高く、プラス $30mV$ 以下を示す膜である。このゼータ電位の範囲を満たせば、ポ

リマーの種類や組成については問わず、適宜製膜されたものを用いてもよく、市販の非対称多孔質の合成膜を利用することもできる。

基材膜に付与される陰性荷電を有する高分子荷電物質としては、天然、合成を問わずいずれの高分子荷電物質でもよいが、生理的 pH 下での電離度の大きさから特にスルホン酸基を有するものが好ましい。具体的には、ヘパリン、ヘパラン硫酸、コンドロイチン硫酸、ケラト硫酸などの酸性ムコ多糖類や、デキストラン硫酸などの半合成多糖類に代表される、いわゆる硫酸化多糖類ならいずれでもよい。また、合成ポリマーとしては、メタリルスルホン酸ソーダなどのスルホン酸基を含有するビニル系モノマーを共重合したポリマーであってもよく、処理時に基材膜に損傷を与えない目的から、水溶性のポリマーが好ましい。これらは、その化学構造から、架橋試薬による処理や放射線照射によって自己架橋したり、膜の一部と反応して固定されるため特に好ましいものである。

また、高分子荷電物質は、緻密層を透過しない分子サイズを有するものを用い、付与した陰性荷電が緻密層の表面に露出しないように膜中に存在させる。さらに、基材膜へ親和性、特に吸着性が高い高分子荷電物質を利用すれば、基材膜の緻密層以外の全体に亘って陰性荷電を付与した膜を得ることができる。

なお、本製造方法②においても、非荷電親水性素材を緻密層の最表面に塗布してもよい。

以下、製造方法③～⑤については、合成ポリマーとしてポリスルホン系ポリマーを用い、実質的に荷電を持たない合成ポリマーとして非荷電親水性素材を用いる場合を例として詳細に説明する。もちろん、本発明はこれに限定されるものではない。

基材膜である非対称多孔質膜の製造に使用するドープ溶液のポリマー構成としては、(1) スルホン化ポリスルホン系ポリマー単独、(2) スルホン化ポリスルホン系ポリマーと、芳香族ポリスルホン系ポリマーとの混合物、(3) 脂肪族ポリスルホンのみ、(4) 脂肪族ポリスルホンと芳香族ポリスルホン系ポリマーとの混合物、(5) (1)～(4)までのポリマー組成に親水性の高分子化合物を添加したもの等が挙げられ、どのポリマー構成を選択するかは膜性能を考えて

適宜選択すれば良い。上記のポリマー構成のポリスルホン系ポリマーを溶剤に溶解しドープ溶液を作製する。ポリスルホン系ポリマーを溶解する溶剤を、以下単に良溶剤と称す。

この良溶剤としては、N, N-ジメチルアセトアミド、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチル-2-ピロリドン、ジメチルスルオキシド等の溶剤が好適に使用されるが、中でもN, N-ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピロリドンが好ましい。また、これらの良溶剤は単独で使用する必要はなくポリマーに対する溶解性、ドープ粘度の調整、あるいは膜性能を制御する目的のために2種類あるいはそれ以上の良溶剤を混合して用いることもできる。さらに、水や、イソプロピルアルコール、エタノール等のアルコール類、塩化ナトリウム、塩化カルシウム等の無機塩類、プロピレングリコール、テトラエチレングリコール、ポリエチレングリコール等のグリコール類などのポリスルホン系ポリマーの非溶剤（以下、単に非溶剤と称す。）を、製膜において膜性能を左右する多孔化とボイド形成を回避するために該ドープに添加することも可能である。その種類、添加量については、多孔膜の性能に合わせて適宜選択調整すればよい。

また、ドープ溶液のポリマー濃度はポリマーの分子量にもよるが、10～50 wt %であり、洩糸性、膜強度などの視点から15～40 wt %の範囲のものが良好である。

③の製造法においては、外筒から上記のドープ溶液を紡糸原液とする。紡口の内筒から吐出される非荷電親水性素材を含む溶液に用いられる溶媒は、外筒に用いるドープ溶液の溶媒に、非溶剤を添加した混合溶媒である。非溶剤としては水、イソプロピルアルコール、エタノール、プロピルプロピレングリコール、テトラエチレングリコール等が挙げられるが、水が好ましい。また、この混合溶媒の良溶剤と非溶剤の混合比は基材膜の平均孔径を決定する最大の因子であり、主としてポリスルホン系ポリマーからなる多孔質膜では一般に非溶剤である水の割合を増加させると緻密層の平均孔径が低下する傾向を示す。したがって良溶剤と非溶剤の混合組成比としては、良溶剤／非溶剤＝10／90～65／35が好ましく、より好ましくは20／80～55／45である。

③の製造方法のように、外筒と内筒から同時に上記各ポリマー溶液を流して凝固させて形成される多孔質膜では、該多孔質の緻密層の最表面近傍に形成される表面層が後処理などにより剥離ないし溶出することが危惧されるが、内筒と外筒から溶液を同時に流すことにより凝固と並行して外筒溶液と内筒溶液の界面においてポリマー分子鎖間の絡み合いが起こり、非荷電親水性素材としてポリアルキレンオキサイド、あるいはポリビニルピロリドンのような親水性ポリマーを単独で使用した混合溶液を内筒溶液として用いても、それらの重量平均分子量が5,000以上、好ましくは8000以上であれば剥離、溶出は起こらない。一方、該非荷電親水性素材として用いた親水性ポリマーの分子量が5,000未満の場合は、内筒に用いる混合溶媒に溶解する範囲内で、芳香族ポリスルホン系ポリマーとの混合体、あるいは芳香族ポリスルホン系ポリマーとの共重合体として使用することが好ましい。

また、表面層の厚みを決定する重要な因子である非荷電親水性素材の濃度は、0.01～15wt%、より好ましくは0.05～5wt%程度であると、表面層の厚みが基材膜の陰性荷電の影響を押さえるに十分な厚みで、且つ均一な薄膜が形成することができる。さらに、該溶液が低粘度であるためポリマーの外筒溶液側への拡散が促進され、基材膜表面近傍の孔表面の開孔径を大きく変えることなく開孔表面を均一に覆うことが可能となる。

④の製造方法のように、中空糸状膜は、3重円筒状紡口を用いても製造することができる。該3重円筒紡口の外筒から、ドーブ溶液を吐出させ、中間筒から非荷電親水性素材を含む溶液を吐出し、更に内筒から上記ポリスルホン系ポリマー及び非荷電親水性素材に対して凝固作用を有する溶剤を吐出させて非対称多孔質膜を製造させる。

中間筒から吐出させる非荷電親水性素材を含む溶液の溶剤としては、N,N-ジメチルアセトアミド、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチル-2-ピロリドン、ジメチルスルオキシド等の溶剤が好適に使用されるが、中でもN,N-ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピロリドンが好ましい。また、これらの溶剤は単独で使用する必要はなくポリマーに対する溶解性、粘度の調整、あるいは

膜性能を制御する目的のために2種類あるいはそれ以上の溶剤を混合して用いることもできる。さらに、水や、イソプロピルアルコール、エタノール等のアルコール類、塩化ナトリウム、塩化カルシウム等の無機塩類、プロピレングリコール、テトラエチレングリコール、ポリエチレングリコール等のグリコール類などの非溶剤を、製膜において膜性能を左右する多孔化とボイド形成を回避するために添加することも可能であり、その種類、添加量については、多孔膜の性能に合わせて適宜選択調整すればよい。

内筒からは、良溶剤と非溶剤との混合溶媒を吐出させる。該良溶剤としては、N, N-ジメチルアセトアミド、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチル-2-ピロリドン、ジメチルスルオキシド等の溶剤が好適に使用されるが、中でもN, N-ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピロリドンが好ましい。また、これらの溶剤は単独で使用する必要はなく膜性能を制御する目的のために2種類あるいはそれ以上の溶剤を混合して用いることもできる。また、非溶剤としては水、イソプロピルアルコール、エタノール、プロピルプロピレングリコール、テトラエチレングリコール等が挙げられるが、水が最良である。また、この混合溶媒の良溶剤と非溶剤の混合比は基材膜の平均孔径を決定する最大の因子であり、主としてポリスルホン系ポリマーからなる多孔質膜では一般に非溶剤である水の割合を増加させると緻密層の平均孔径が低下する傾向を示す。したがって溶剤と非溶剤の混合組成比としては、溶剤/非溶剤=10/90~65/35、より好ましくは20/80~55/45である。

③あるいは④のようにして紡糸された中空状膜は、凝固浴で凝固後、洗浄、乾燥され本発明である非対称多孔質膜となる。また、膜の緻密層最表面の親水性を更に向上するためには、高温蒸気などによる後処理も有効である。上記凝固浴の組成は、非溶剤である水を使用するのが好ましいが、N, N-ジメチルアセトアミド、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチル-2-ピロリドン、ジメチルスルオキシド等の溶剤を含んでもよい。また、これらの溶剤は単独で使用する必要はなくポリマーに対する凝固性、あるいは膜性能を制御する目的のために2種類あるいはそれ以上の溶剤を水に混合して用いることもできる。さらに、イソプロピ

ルアルコール、エタノール等のアルコール類などの非溶剤を添加することも可能であり、その種類、添加量については、多孔膜の性能に合わせて適宜選択調整すればよい。また、凝固浴の温度は、その膜性能を大きく左右する点で重要であり、 $20^{\circ}\text{C}\sim 90^{\circ}\text{C}$ 、より好ましくは、 $50^{\circ}\text{C}\sim 75^{\circ}\text{C}$ がよい。

⑤の方法で製造する場合の基材膜は、③および④の方法とほぼ同様の方法で製膜することができる。この場合、紡糸中における内筒の溶液組成は、④の3重円筒状紡口を用いる製造方法に記載の内筒に用いる良溶剤と非溶剤の溶液組成であればよい。基材膜である多孔質膜を形成し、乾燥後、その多孔質膜の緻密層表面に非荷電親水性素材を含む溶液を接触させ表面層を形成する。

ここで使用する非荷電親水性素材を含む溶液の組成としては、良溶剤／非溶剤＝ $5/95\sim 65/35$ 、より好ましくは $20/80\sim 55/45$ であり、非荷電親水性素材の濃度は、 $0.01\sim 15\text{wt}\%$ 、より好ましくは $0.05\sim 5\text{wt}\%$ 程度である。多孔質膜の緻密層表面に非荷電親水性素材を含む溶液を接触させる方法としては特に限定はしないが、公知の方法によって中空糸モジュールを作成した後、モジュールの緻密層表面側に該非荷電親水性素材を含む溶液を流し込み、その後水で溶出が無くなるまで置換しながら該非荷電親水性素材を凝固固定させ、必要ならば乾燥を行う。この場合は表面層の剥離、溶出を回避するために、基材膜表面が膨潤する程度に長時間、該溶液に接触させるか、処理温度を室温より高く、好ましくは $50\sim 70^{\circ}\text{C}$ 程度に設定するのが望ましい。

#### 〔実施例〕

次に実施例によって本発明をさらに具体的に説明するが、本発明は、これに限定されるものではない。

#### ＜各種評価方法＞

##### 〔置換度の測定法〕

スルホン酸基モル数を社団法人日本分析化学会編「分析化学便覧（改訂二版 1971年度）」、P367（2・47・3定量）に示されている中和滴定法で求める。さらに、NMRにおいて、芳香族部分とポリエチレンオキサイドのメチレン鎖

部分の積分値からポリスルホン骨格の重量%を求める。ポリスルホン骨格の繰り返し単位あたりに換算し、先に求めたスルホン酸基量とからポリスルホン骨格の繰り返し単位あたりのスルホン酸基数、すなわち、置換度（スルホン化度または D. S）が求められる。

#### 〔重量平均分子量の測定方法〕

GPC用カラムKD-806M、KD-803、KD-802（いずれもShodex製）を連結した測定装置 System-21（Shodex社製）を用いて、展開液としてジメチルアセトアミド（以下、DMAc）、カラム温度50℃、1ml/minの流速で測定する。ポリスチレン標準サンプル（TSK STANDARD POLYSTYRENE、東ソー製）を用いて換算分子量を算出する。

#### 〔分画分子量の測定方法〕

中空糸膜の内径を測定して、以下の式より性能が一定となるように糸を数えて有効長18cmとなるよう両端をエポキシにて接着し、モジュールを作製する。試験前に糸を生理食塩水（大塚製薬（株）製 大塚生食注）で十分に洗浄して試験に供する。

$$\text{糸の本数} = \text{流量} / \{ (\pi/4) \times (\text{内径}/10000)^2 \times \text{線速} \times 60 \text{min} \}$$

$$\text{線速} = 1 \text{ cm/sec}、\text{流量} = 2.0 \text{ ml/min}$$

次に生理食塩液（大塚製薬（株）製、大塚生食注）1リットルに、デキストラン4万（SIGMA、Mw=41272）10gとデキストラン7万（SIGMA、Mw=71000）10gを溶解し調合する。その後該デキストラン溶液を37℃で加温して、流速2.0ml/minでモジュールに通液させる。モジュールの出側よりデキストラン溶液が出てきたら、膜間圧力差（TMP）=25mmHgとなるように圧力をかけて10分後の濾液を5分間分取して評価用サンプルとする。得られた濾液の量から限外濾過速度（UFR）を算出（ml/mmHg・m<sup>2</sup>・hr）する。評価用サンプルと性能試験に用いたデキストラン溶液について以下の条件で高速液体クロマトグラフ（HPLC）測定を行う。



カラム：（分析カラム）Shodex：GF-710HQ、（ガードカラム）GF-1G-7B、カラム温度：40℃、検出器：RI（Shimadzu、RID-6A）、移動相：生理食塩液、流速：0.3ml/min、標準デキストラン6点（ $M_w=186000$ 、 $100000$ 、 $48000$ 、 $23700$ 、 $12200$ 、 $5800$ ）を用いて、分子量校正曲線を作成し、クロマトグラムの保持時間をデキストラン分子量に換算する。各評価サンプルのクロマトグラムのピーク強度をデキストラン溶液のクロマトグラムのピーク強度で割り、SC（篩い係数）を求める。さらに、阻止率とは、 $(1-SC) \times 100$ と定義する。

#### [多孔膜のζ電位の測定方法]

Electro Kinetic Analyzer（以下、EKAと称す。）（Anton Paar GmbH社製）を用いて下記のとおり行った。EKAのポンプ設定電圧を20Vにする。測定試料は、シリンドリカルセル中央部に、-93.0~-95.0mbaの圧力がかかるように、Ag/AgCl電極間で挟みこんで、3~5cm幅に充填する。25℃の0.001mol/l KCl水溶液（キシダ化学（株）製 試験研究用0.01mol/l KCl溶液と、大塚製薬（株）製 大塚蒸留水を使用して調製）を500ml用意し、該KCl水溶液を測定回路内全体に満たした後、0.1mol/l KOH溶液（和光純薬（株）製 容量分析用0.1mol/l KOH溶液）を添加してpHを11にする。その後、0.1mol/l HCl溶液（和光純薬（株）製 容量分析用0.1mol/l HCl溶液）をRTU（Remote Controlled Titration Unit（Anton Paar GmbH社製））で滴定しながら、pHが0.8変化する毎の中空系膜のζ電位をpH11~3までのレンジで測定し、pH7.4のζ電位を求める。

#### [XPSの測定方法]

中空系膜を切り開いて内側を出し、測定視野に入る程度に数本並べ、これをXPS（Physical Electronics, Inc製 PHI-5400）装置にて下記の条件で測定した。

励起源 $\text{MgK}\alpha$  (15 kV/26.7 mA)、分析面積3.5 mm $\times$ 1 mm、取込領域はSurvey Scan (定性分析用) 1100~0 eV、Narrow Scan (定量分析、化学分析用) C1s、O1s、S2p、N1s、Pass EnergyはSurvey Scan: 178.9 eV、Narrow Scan: 35.75 eV。得られたNarrow Scanスペクトルの面積強度から装置のライブラリ相対感度係数を用いて元素濃度を求め定量計算した。用いた相対感度係数は、C1s: 0.296、O1s: 0.711、S2p: 0.666、N1s: 0.477である。

[血小板活性化指標である乳酸脱水素酵素 (LDH) 及び蛋白吸着量の試験方法]

中空糸56本、有効長15 cm (膜面積50 mm<sup>2</sup>) となるように両端をエポキシ接着したミニモジュールに対し、内外をそれぞれ上記生理食塩水 (大塚製薬株式会社、大塚生食注) 10 ml を中空糸内側に流し洗浄する (以下、プライミングと称す。)。その後、ヘパリン加入血を7 ml シリンジポンプにセットして、1.2 ml/min の流速でモジュール内に通血した後、該生理食塩水を用いて内側10 ml、外側10 ml で洗浄する。洗浄したモジュールからLDHは28本、吸着蛋白は23本、長さを14 cm とし採取後、これを細断し測定用試料とする。

磷酸緩衝溶液 (PBS) (和光純薬工業 (株) 製) にTriton X-100 (ナカライテスク社製) を溶解して得た0.5容量Triton X-100/PBS溶液をLDH測定用のスピッツ管に0.5 ml 添加し、超音波を60分かけて抽出液を0.1 ml 分取し、この抽出液にLDH反応試薬 (LDHモノテスト: ベーリンガー・マンハム社製) 3 ml を反応させ直ちに0.5 ml を分取して340 nm の吸光度を測定する。残液は、37°Cで1時間反応させた後340 nm の吸光度を測定し吸光度の減少を測定し、同様に血液と反応させていない膜についても吸光度を測定し、 $\Delta 340 \text{ nm} = (\text{サンプル反応直後吸光度} - \text{サンプル60分後吸光度}) - (\text{ブランク反応直後吸光度} - \text{ブランク60分後吸光度})$  より評価する。よって、この減少率が大きいほどLDH活性の高い膜となる。

PBSにSodium Lauryl Sulfate(SDS)(ナカライテスク社製)を溶解して得た1容量% SDS/PBS溶液を吸着蛋白測定用の瓶に2 ml加えて、室温で4時間攪拌させ、抽出液を0.45  $\mu$ mのフィルターで濾過した後0.2 mlを試験液とする。該試験液にBicinchoninic Acid(BCA)蛋白測定試薬(PIERCE社製 BCA protein assay reagent A) 3 mlを加えて、37°Cで30分反応した後、562 nmの吸光度を測定し、同様に血液を反応させていない膜についても吸光度を測定し、試験液の吸光度から差し引く。標準蛋白の吸光度直線より検量線を作成して、試験液の吸着蛋白量を測定した。

#### [ブラジキニン(BKN)の測定方法]

各サンプル系を100本、長さ16 cmでシリコン接着し、外側に塩ビのカバーをつける(膜面積100 cm<sup>2</sup>)。純水→生理食塩水の順でプライミングをして37°Cの水浴中につけて加温しておき、人新鮮ヘパリン加血液をシリンジポンプで送り系内層と接触させ出側の血液をサンプルとして専用試験管(インヒビター2 ml入り:トラジロール、大豆トリプシンインヒビター、硫酸プロタミン、EDTA-2Na、SRL社製)に5 ml回収する。(血液流速は、0.44 ml/minとして接触時間が4分となるようにする。)その後、冷却遠心し血漿を分取して凍結保存としサンプルとし、測定は放射免疫測定法(RIA法)で実施した。

#### [牛血清を用いた分画性能の評価方法]

分画性の指標として、アルブミン(Mw=66000)と $\alpha$ 1マイクログロブリン( $\alpha$ 1MG、Mw=33000)、さらに $\beta$ 2マイクログロブリン( $\beta$ 2MG、Mw=11800)のSC(ふるい係数)を以下の手順により求める。

膜の内径を測定して、膜面積が120 mm<sup>2</sup>となるように糸を数え有効長15 cmとなるよう両端をエポキシにて接着し、生理食塩水で十分に洗浄して試験用ミニモジュールとする。一方で、牛血清(凍結品:Valley Biomedical, Inc)を37°Cで加温溶解した後、総蛋白量が6.5 g/dlとな

るように生理食塩水で希釈する。この血清に精製 $\alpha 1$ マイクログロブリン ( $8 \text{ mg/l}$ ) (栄研化学(株)製  $\alpha 1$ -Mハイグレード栄研) 及び $\beta 2$ マイクログロブリン ( $5 \text{ mg/l}$ ) (栄研化学(株)製  $\beta 2$ -Mハイグレード栄研) を添加して試験用の血清とする。その後、血清を $37^\circ\text{C}$ で加温して、流速 $1 \text{ ml/min}$ でモジュールに通液させ、 $\text{TMP}=34 \text{ mmHg}$ となるように圧力をかけて60分後の濾液を分取して評価用サンプルとする。得られた濾液の量からUFR ( $\text{ml/mmHg} \cdot \text{m}^2 \cdot \text{Hr}$ ) を算出し、アルブミン発色試薬を用いてアルブミンの濾過を吸光度 $630 \text{ nm}$ にて測定する。アルブミンSCは $\text{SC}=\text{サンプル吸光度}/\text{血清元液吸光度}$ として算出する。また、 $\alpha 1$ マイクログロブリン及び $\beta 2$ マイクログロブリンのSC測定は、全自動免疫化学分析装置(栄研化学(株)製、LX-6000)を用いて測定した。

〔参考例1〕

〔スルホン化芳香族ポリスルホン系ポリマーの製造〕

J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem., 31, 853-858 (1993) に記載の方法で、ビス(2-クロロベンゼンスルフォネイト)-5, 5'-スルホン酸ナトリウム塩を合成した。

1000ml三ツ口セパラブルフラスコにビスフェノールA (東京化成) 29.02g、4, 4'-ジクロロジフェニルスルホン (東京化成) 31.56g、上述のビス(2-クロロベンゼンスルフォネイト)-5, 5'-スルホン酸ナトリウム塩10.23g、炭酸カリウム (和光純薬) 52.76g、トルエン (和光純薬) 80.8ml、N-メチル-2-ピロリドン (東京化成) 194.6mlを秤取し、攪拌を行いながら窒素置換を2時間行った。混合液を $155^\circ\text{C}$ で保持後、トルエンを3時間還流させ、その間、共沸してくる水をディーンスタックトラップで混合液から除去した。続いて混合液を $190^\circ\text{C}$ に昇温し、トルエンを除去後、さらに $190^\circ\text{C}$ で5時間保持した。反応混合物を室温に冷却し、攪拌下の蒸留水10000mlへゆっくりと滴下し、繊維状分岐スルホン化ポリスルホンを得た。濾物を蒸留水5000ml中へ投入し、濾物と蒸留水混合物のpHが2となる様に濃塩酸を加え、濾別し、濾液がpH7になるまで水洗した。さらに7

0℃40%エタノール水溶液6000mlで3時間洗浄した後、濾別し、濾物をエタノールで洗浄後、50℃で真空乾燥して、スルホン化置換度(D.S)が0.3であるスルホン化芳香族ポリスルホン系ポリマーを得た。このときの収量65gであった。また、得られたポリマーの重量平均分子量は75000であった。

〔参考例2〕

〔分岐ポリエチレンオキサイドと芳香族ポリスルホン系ポリマーのブロック共重合体の製造〕

1000ml三つ口セパラブルフラスコに、ビスフェノールA(東京化成)29.02g、4,4'-ジクロロジフェニルスルホン(東京化成)43.08g、炭酸カリウム(和光純薬)50.00g、トルエン(和光純薬)50ml、N-メチル-2-ピロリドン(東京化成)130mlを入れ、攪拌下、窒素置換した。反応混合液を155℃に保持し、トルエンを3時間還流させ、その間、共沸してくる水をディーンスタックトラップで反応混合液から除去した。続いて、反応混合液を190℃に昇温し、トルエンを留去、さらに190℃で4時間保持して、両末端クロロ型のポリスルホンプレポリマーを合成した。1000ml三つ口セパラブルフラスコに、ポリエチレングリコール#4000(東京化成工業 水酸基価 36mg KOH/g)129.86g、エチレンジアミンに酸化プロピレンと酸化エチレンを逐次付加したものから派生した4官能ブロック・コポリマー(BASF社、Tetronic 304 水酸基価68mg KOH/g)26.72g、炭酸カリウム(和光純薬)200.00g、トルエン(和光純薬)150ml、N-メチル-2-ピロリドン(東京化成)350mlを入れ、攪拌下、窒素置換した。反応混合液を155℃保持しトルエン(和光純薬)を3.5時間還流させ、その間、共沸してくる水をディーンスタックトラップで反応混合液から除去した。続いて、反応混合液を190℃に昇温し、トルエンを留去し、次いで4,4'-ジフルオロジフェニルスルホン(東京化成)4.91gを加え、190℃で6時間保持して、分岐ポリエチレンオキサイドプレポリマーを合成した。上記の両末端クロロ型のポリスルホンプレポリマー反応混合液に、分岐ポリエチレンオキサイドプレポリマー反応混合液を加え、窒素雰囲気下、19

0℃で8時間保持した。反応混合液を、攪拌下の蒸留水10000mlへゆっくりと滴下し、繊維状分岐PEO-ポリスルホン共重合体を得た。濾物を蒸留水5000ml中へ投入し、濾物と蒸留水混合物のpHが2となる様に濃塩酸を加え、濾別し、濾液がpH7になるまで水洗した。さらに70℃40%エタノール水溶液6000mlで3時間洗浄した後、濾別し、濾物をエタノールで洗浄後、50℃で真空乾燥して、分岐ポリエチレンオキサイドと芳香族ポリスルホンのブロック共重合体を得た。このときの収量は151.66gであった。得られた共重合体の $\zeta$ 電位はマイナス0.3mVであり、重量平均分子量は60000であった。

#### 〔参考例3〕

##### 〔グラフトスルホン化ポリスルホンの製造〕

芳香族ポリスルホン（アモコ・エンジニアリング・ポリマーズ社製：ユーデルP-1700）200gをドライアイス雰囲気下で、1Mrd/hrの強度にて10時間 $\gamma$ 線を照射した後、グラフト化剤である3-スルホプロピルメタクリレート30gに対しH<sub>2</sub>O/t-BtOH=3/1混合溶液1kgを混合させた溶液中に投入し、窒素雰囲気下で40℃、4時間反応させ、反応終了後アルコール洗浄、水洗、乾燥後、ドープ作製用のグラフトスルホン化ポリスルホンとした。得られたポリマーのスルホン化置換度（D. S.）は0.2であった。

#### 〔参考例4〕

##### 〔エチレンスルホンプロピレンスルホン共重合体の製造〕

エチレンスルフィド4.9gとプロピレンスルフィド14.0g（ともに関東化成製）を過塩素酸マグネシウム44.8mg（和光純薬製）を溶解した酢酸エチル254mgと混合し、密閉容器に入れて70℃で5時間攪拌して重合した。これを40mlの1-メチル-2-ピロリドン（和光純薬製）に溶解して100.0mlのエタノールに滴下し、ポリマーの白色沈殿物を得た。沈殿物をエタノールでよく洗浄して60℃で減圧下エタノールを除去して、ポリスルフィド14.0gを得た。次に、このポリスルフィド1gを60mlの1-

メチルー2-ピロリドンに溶解したものに、30%過酸化水素水4mlと蟻酸20mlの混合液を攪拌しながらゆっくり滴下した。すぐに発熱が起り、スルフィドはスルホンに酸化され、エチレンスルホンプロピレンスルホン共重合体の沈殿が生成した。これを遠心沈降して上澄みを入れ替える洗浄法を3回繰り返して精製した後、60°Cで4時間減圧乾燥して白色固体エチレンスルホンプロピレンスルホン共重合体0.85gを得た（脂肪族ポリスルホン：化学式6記載）。得られた共重合体の重量平均分子量は78000であった。

#### 〔参考例5〕

〔分岐ポリエチレンオキサイドスルホン化ポリスルホン共重合体の製造〕

J. Polym. Sci., : Part A: Polym. Chem., 31, 853-858 (1993)に記載の方法で、ビス(2-クロロベンゼンスルフォネイト)-5, 5'-スルホン酸ナトリウム塩を合成した。

1000ml三ツロセパラブルフラスコにビスフェノールA（東京化成）29.02g、4, 4'-ジクロロジフェニルスルホン（東京化成）36.61g、上述のビス(2-クロロベンゼンスルフォネイト)-5, 5'-スルホン酸ナトリウム塩11.86g、炭酸カリウム（和光純薬）52.76g、トルエン（和光純薬）80.8ml、N-メチルー2-ピロリドン（東京化成）194.6mlを秤取し、攪拌を行いながら窒素置換を2時間行った。混合液を155°Cで保持後、トルエンを3時間還流させ、その間、共沸してくる水をディーンスタックトラップで混合液から除去した。続いて混合液を190°Cに昇温し、トルエンを除去後、さらに190°Cで5時間保持して、両末端クロロ型スルホン化ポリスルホン（以下、ポリスルホン）プレポリマーを合成した。

1000ml三ツロセパラブルフラスコにポリエチレングリコール#4000（東京化成工業 水酸基価 36mg KOH/g）129.84g、エチレンジアミンに酸化プロピレンと酸化エチレンを逐次付加したものから派生した4官能ブロック・コポリマー（BASF社、Tetronic 304 水酸基価68mg KOH/g）26.74g、炭酸カリウム200.03g、トルエン173.0ml、N-メチルー2-ピロリドン340.6mlを入れ、攪拌を行いなが

ら窒素置換を2時間行った。混合液を155℃で保持後、トルエンを3.5時間還流させ、その間、共沸してくる水をディーンスタックトラップで混合液から除去した。続いてN-メチル-2-ピロリドン50gに溶解させた4,4'-ジフルオロジフェニルスルホン（東京化成）9.83gを加えた。続いて混合液を190℃に昇温し、トルエンを1時間除去後、さらに190℃で5時間保持して、分岐ポリエチレンオキサイドプレポリマーを合成した。

両末端塩素化スルホン化プレポリマー反応混合液に、分岐ポリエチレンオキサイドプレポリマー反応混合液、さらにトルエン100mlを加え、撹拌を行いながら、窒素置換した。反応混合液を155℃で保持後、トルエンを3時間還流させ、その間、共沸してくる水をディーンスタックトラップで混合液から除去した。続いて混合液を190℃に昇温し、トルエンを1時間除去後、さらに190℃で8時間保持して、分岐ポリエチレンオキサイドスルホン化ポリスルホン共重合体を合成した。反応混合液を、撹拌下の蒸留水10000mlへゆっくりと滴下し、繊維状分岐ポリエチレンオキサイドスルホン化ポリスルホン共重合体を得た。濾物を蒸留水5000ml中へ投入し、濾物と蒸留水混合物のpHが2となる様に濃塩酸を加え、濾別し、濾液がpH7になるまで水洗した。さらに70℃40%エタノール水溶液6000ml中で3時間撹拌・洗浄した後、濾別し、濾物をエタノールで洗浄後、50℃で真空乾燥して、分岐ポリエチレンオキサイドスルホン化ポリスルホン共重合体を得た。このときの収量は215gであった。得られた共重合体のスルホン化置換度（D. S.）は、0.3であり、重量平均分子量は37000であった。

実施例1～7には、2重紡口または3重紡口を用いて、非対称多孔質膜を製造する例を示す。

#### 〔実施例1〕

芳香族ポリスルホン（アモコ・エンジニアリング・ポリマーズ社製：ユーデルP-1700）18重量部、参考例1に記載の製造方法で得られたスルホン化ポリスルホン共重合体7重量部、テトラエチレングリコール15重量部、N-メチル-2-ピロリドン60重量部からなる紡糸原液を作製した。この紡糸原液を50



°Cに保持し、水50重量部、N-メチル-2-ピロリドン49.5重量部、参考例2に記載の製造方法で得られた分岐ポリエチレンオキサイドと芳香族ポリスルホンのブロック共重合体0.5重量部を内筒液として、2重紡口から押し出し、水蒸気で満たされた平均温度40°Cのフード内を通過し、600mm下方に設けた55°Cの水中に浸漬させ50m/minの速度で巻取った。その後、90°Cの熱水にて90min間洗浄し、70°Cにて乾燥させ評価用中空糸を得た。得られた中空糸を先に記述した方法にて評価した結果を表1に記載する。

#### 〔実施例2〕

芳香族ポリスルホン（アモコ・エンジニアリング・ポリマーズ社製：ユーデルP-1700）1.5重量部、参考例1に記載の製造方法で得られるスルホン化ポリスルホン共重合体7重量部、参考例2に記載の製造方法で得られる分岐ポリエチレンオキサイドと芳香族ポリスルホンのブロック共重合体8重量部、テトラエチレングリコール10重量部、N-メチル-2-ピロリドン60重量部からなる紡糸原液を作製した。この紡糸原液を50°Cに保持し、水50重量部、N-メチル-2-ピロリドン49.5重量部、参考例2に記載の製造方法で得られる分岐ポリエチレンオキサイドと芳香族ポリスルホンのブロック共重合体0.5重量部を内筒液として、2重紡口から押し出し、水蒸気で満たされた平均温度40°Cのフード内を通過し、600mm下方に設けた55°Cの水中に浸漬させ50m/minの速度で巻取った。その後、90°Cの熱水にて90min間洗浄し、70°Cにて乾燥させ評価用中空糸を得た。得られた中空糸を先に記述した方法にて評価した結果を表1に示す。

#### 〔実施例3〕

参考例3に記載の製造方法で得られるグラフトスルホン化ポリスルホン18重量部、テトラエチレングリコール30重量部、N-メチル-2-ピロリドン52重量部からなる紡糸原液を作製した。この紡糸原液を50°Cに保持し、水50重量部、N-メチル-2-ピロリドン49.5重量部、参考例2に記載の製造方法で得られる分岐ポリエチレンオキサイドと芳香族ポリスルホンのブロック共重合

体0.5重量部を内筒液として、2重紡口から押し出し、水蒸気で満たされた平均温度40℃のフード内を通過し、600mm下方に設けた55℃の水中に浸漬させ5.0m/minの速度で巻取った。その後、90℃の熱水にて90min間洗浄し、70℃にて乾燥させ評価用中空糸を得た。得られた中空糸を先に記述した方法にて評価した結果を表1に示す。

#### 〔実施例4〕

参考例4に記載の方法で得られるエチレンスルホンプロピレンスルホン共重合体（脂肪族ポリスルホン：化学式6記載）5重量部、芳香族ポリスルホン（アモコ・エンジニアリング・ポリマーズ社製：ユーデルP-1700）18重量部、テトラエチレングリコール15重量部、N-メチル-2ピロリドン62重量部からなる紡糸原液を作製した。この原液に使用した脂肪族ポリスルホンは、スルホン化することなくして陰性荷電が強いためそのまま使用した。この紡糸原液を50℃に保持し、水50重量部、N-メチル-2-ピロリドン49.5重量部、参考例2に記載の方法で得られる分岐ポリエチレンオキサイドと芳香族ポリスルホンのブロック共重合体0.5重量部を内筒液として、2重紡口から押し出し、水蒸気で満たされた平均温度40℃のフード内を通過し、600mm下方に設けた55℃の水中に浸漬させ5.0m/minの速度で巻取った。その後、90℃の熱水にて90min間洗浄し、70℃にて乾燥させ評価用中空糸を得た。得られた中空糸を先に記述した方法にて評価した結果を表1に示す。

#### 〔実施例5〕

芳香族ポリスルホン（アモコ・エンジニアリング・ポリマーズ社製：ユーデルP-1700）18重量部、参考例1に記載の方法で得られるスルホン化ポリスルホン7重量部、テトラエチレングリコール15重量部、N-メチル-2ピロリドン60重量部からなる紡糸原液を作製した。この紡糸原液を50℃に保持し、水50重量部、N-メチル-2-ピロリドン50重量部を内筒液として、2重紡口から押し出し、水蒸気で満たされた平均温度40℃のフード内を通過し、600mm下方に設けた55℃の水中に浸漬させ5.0m/minの速度で巻取った。そ

の後、90℃の熱水にて90min間洗浄し、70℃にて乾燥させ中空糸を得た。その後、該中空糸を用いミニモジュールを作製し中空糸内部に対し、50℃の水70重量部、N-メチル-2-ピロリドン29.5重量部、参考例2に記載の方法で得られる分岐ポリエチレンオキサイドと芳香族ポリスルホンのブロック共重合体0.5重量部の混合溶液を十分、中空糸内部に注入プライミングした後、水洗し、乾燥させ評価用中空糸を得た。得られた中空糸を先に記述した方法にて評価した結果を表1に示す。

#### 〔実施例6〕

芳香族ポリスルホン（アモコ・エンジニアリング・ポリマーズ社製：ユーデルP-1700）18重量部、参考例1記載の方法で得られるスルホン化ポリスルホン7重量部、テトラエチレングリコール10重量部、N-メチル-2-ピロリドン65重量部からなる紡糸原液を作製し、50℃に保持し3重紡口の外筒から、芳香族ポリスルホン（アモコ・パフォーマンス・プロダクツ社製：P-1700）18重量部、参考例2に記載の方法で得られる分岐ポリエチレンオキサイドと芳香族ポリスルホンのブロック共重合体7重量部、テトラエチレングリコール10重量部、N-メチル-2-ピロリドン65重量部からなる溶液を作製し同じく50℃に保持し3重紡口の間筒より、さらに、水50重量部、N-メチル-2-ピロリドン50重量部を内筒液として3重紡口の内筒から同時に押し出し、水蒸気で満たされた平均温度40℃のフード内を通過し、1100mm下方に設けた60℃の水中に浸漬させ50m/minの速度で巻取った。その後、90℃の熱水にて90min間洗浄し、70℃にて乾燥させ評価用中空糸を得た。得られた中空糸を先に記述した方法にて評価した結果を表1に示す。

#### 〔実施例7〕

参考例5に記載の方法で得られる分岐ポリエチレンオキサイドスルホン化ポリスルホン共重合体5重量部、芳香族ポリスルホン（アモコ・エンジニアリング・ポリマーズ社製：ユーデルP-1700）を18重量部、テトラエチレングリコール15重量部、N-メチル-2-ピロリドンを62重量部からなる原液を作製し

た。この紡糸原液を50℃に保持し、水50重量部、N-メチル-2-ピロリドン49.5重量部、参考例2に記載の方法で得られる分岐ポリアルキレンオキサイドと芳香族ポリスルホンのブロック共重合体0.5重量部を内筒液として、2重紡口から押し出し、水蒸気で満たされた平均温度40℃のフード内を通過し、600mm下方に設けた55℃の水中に浸漬させ50m/minの速度で巻取った。その後、90℃の熱水にて90min間洗浄し、70℃にて乾燥させ評価用中空糸を得た。得られた中空糸を先に記述した方法にて評価した結果を表1に示す。

#### 〔比較例1〕

芳香族ポリスルホン（アモコ・エンジニアリング・ポリマーズ社製：ユーデルP-1700）18重量部、ポリビニルピロリドン7重量部、N-メチル-2-ピロリドン76重量部からなる均一な紡糸原液を作製した。この紡糸原液を50℃に保持し、水50重量部、N-メチル-2-ピロリドン50重量部を内筒液として、2重紡口から押し出し、水蒸気で満たされた平均温度40℃のフード内を通過し、600mm下方に設けた55℃の水中に浸漬させ50m/minの速度で巻取った。その後、90℃の熱水にて90min間洗浄し、続いて20重量%のグリセリン水溶液中で1時間、60℃にて浸漬処理を行、70℃にて乾燥させ評価用中空糸を得た。得られた中空糸を先に記述した方法にて評価した結果を表1に示す。

#### 〔比較例2〕

実施例1と同じ紡糸原液を50℃に保持し、水50重量部、N-メチル-2-ピロリドン50重量部を内筒液として、2重紡口から押し出し、水蒸気で満たされた平均温度40℃のフード内を通過し、600mm下方に設けた55℃の水中に浸漬させ50m/minの速度で巻取った。その後、90℃の熱水にて90min間洗浄し、70℃にて乾燥させ評価用中空糸を得た。得られた中空糸を先に記述した方法にて評価した結果を表1に示す。

## 〔比較例 3〕

実施例 2 と同じ紡糸原液を 50℃ に保持し、水 50 重量部、N-メチルー 2-ピロリドン 50 重量部を内筒液として、2 重紡口から押し出し、水蒸気で満たされた平均温度 40℃ のフード内を通過し、600mm 下方に設けた 55℃ の水中に浸漬させ 50m/min の速度で巻取った。その後、90℃ の熱水にて 90min 間洗浄し、70℃ にて乾燥させ評価用中空糸を得た。得られた中空糸を先に記述した方法にて評価した結果を表 1 に示す。

## 〔比較例 4〕

実施例 3 と同じ紡糸原液を 50℃ に保持し、水 50 重量部、N-メチルー 2-ピロリドン 50 重量部を内筒液として、2 重紡口から押し出し、水蒸気で満たされた平均温度 40℃ のフード内を通過し、600mm 下方に設けた 55℃ の水中に浸漬させ 50m/min の速度で巻取った。その後、90℃ の熱水にて 90min 間洗浄し、70℃ にて乾燥させ評価用中空糸を得た。得られた中空糸を先に記述した方法にて評価した結果を表 1 に示す。

## 〔比較例 5〕

実施例 4 と同じ紡糸原液を 50℃ に保持し、水 50 重量部、N-メチルー 2-ピロリドン 50 重量部を内筒液として、2 重紡口から押し出し、水蒸気で満たされた平均温度 40℃ のフード内を通過し、600mm 下方に設けた 55℃ の水中に浸漬させ 50m/min の速度で巻取った。その後、90℃ の熱水にて 90min 間洗浄し、70℃ にて乾燥させ評価用中空糸を得た。得られた中空糸を先に記述した方法にて評価した結果を表 1 に示す。

表 1

	LDH (IU/m <sup>2</sup> )	蛋白吸着量 (mg/m <sup>2</sup> )	BKN <sup>1)</sup> 産生度(-)	$\beta$ 2MG SC(-)	$\alpha$ 1MG SC(-)	アルブミン SC(-)	分画分子量 (Mw) $\times 10^{-3}$	XPS <sup>2)</sup> (-)	$\zeta$ 電位 <sup>3)</sup> (mV)
実施例 1	1.2	1.4	2.1	1.00	0.22	0.004	40 $\pm$ 5	7.8	-4
実施例 2	1.0	1.3	1.9	1.00	0.24	0.004	40 $\pm$ 5	8.5	-3
実施例 3	1.2	1.3	2.1	1.00	0.18	0.005	40 $\pm$ 5	8.0	-3
実施例 4	2.0	1.8	2.3	1.00	0.18	0.005	40 $\pm$ 5	7.1	-5
実施例 5	1.3	1.5	2.2	1.00	0.22	0.004	40 $\pm$ 5	7.9	-4
実施例 6	1.5	1.6	2.1	1.00	0.18	0.005	40 $\pm$ 5	7.5	-4
実施例 7	1.2	1.8	2.1	1.00	0.16	0.005	40 $\pm$ 5	7.8	-4
比較例 1	5.5	4.2	2.1	1.00	0.09	0.011	40 $\pm$ 5	1.8	-1
比較例 2	70.2	4.8	16.6	1.00	0.19	0.006	40 $\pm$ 5	5.9	-10
比較例 3	84.5	7.5	8.5	1.00	0.20	0.006	40 $\pm$ 5	5.8	-7
比較例 4	82.2	5.4	5.8	1.00	0.18	0.006	40 $\pm$ 5	5.6	-9
比較例 5	200	5.8	69.8	1.00	0.18	0.006	40 $\pm$ 5	5.5	-13

1): BKN 産生度は、コントロールである非接触の血を 1 としたときの分率値。

2): XPS: 比較例 1 は [N]/[S] の値、その他の例は [O]/[S] の値。

3): 多孔質膜の pH = 7.4 の値。

比較例 1 に記載の方法では、陰性荷電を導入していないために、ブラジキニン産生度は低く抑えられているが、アルブミン漏洩が多く分画性が低下していることが判る。さらに比較例 2～5 記載の方法では、陰性荷電の効果により、アルブミンの漏洩は低く抑えられ分画性が向上しているが、内表面すなわち血液接触面に陰性荷電を有するスルホン基が偏在化することにより、ブラジキニン産生量が増加させるばかりか、LDH の増加、蛋白吸着の増加という欠点があり、いずれの場合も著しく実用に耐えかねる多孔膜であることが判る。

それに対し、本発明である実施例 1～7 では、陰電荷導入による静電荷反発により、アルブミンの漏洩がかなり低く抑えられ分画性が向上しているばかりか、血液接触面を非荷電親水化素材で被覆しているためブラジキニン産生が低く、LDH、蛋白吸着の増加も大きく抑制されていることが判る。このことから、本発明は、血液凝固、補体活性、ブラジキニン産生など生体に望ましくない生体反応を惹起せずに、血漿アルブミンの漏洩を最小限にしてアミロイドーシスの原因となる低分子量血漿タンパク質や後期糖化蛋白質などを良好に分離除去できることが判る。

次に、陰性荷電物質の溶液を緻密層の逆側から導入することによって非対称多孔質膜を製造する例を示す。

#### [実施例 8]

図 2 により、実施例 8 の膜製造方法と膜の性状の 1 例を説明する。

基材膜には、既存の膜内側に緻密層(a)、外側に支持層(c)を有するグラジエント非対称構造のポリスルホン中空糸膜であって、緻密層(a)の分画分子量が 60～100kD の限外濾過膜を選定する。このような膜は通常の血液浄化治療においてはアルブミンの漏出が過大(ふるい係数が過大)となるため使用されていない。

上記膜の緻密層直下の支持層に荷電層(e)を導入する。すなわち、まず大分子量(200～500kD 程度)の希薄プロテオヘパリン水溶液(1%程度)からなる荷電性高分子溶液(d)を調製し、図 2 の A に示すように中空糸膜の外側から内側に向かって逆濾過(矢印)をかけ、図 2 の B に示すように陰荷電分子として、プロテオヘパリンを膜内の緻密層直下の支持層(c)に捕捉させ、荷電層(e)を形成させる。

次に、図 C に示すように、直ちに固定液(0.075M メタ過ヨウ素酸ナトリウム－0.037M リジン－pH6.2 緩衝液)(f)を同様に逆濾過(図の矢印)し、ヘパリンの糖鎖の5員環のジオール基をメタ過ヨウ素酸ナトリウムにより酸化しアルデヒド基とし、2つのアミノ基を有するリジン分子により異なる分子の多糖鎖間で架橋し、ポリスルホンポリマーのメッシュ構造に絡ませて遊離しないように緻密層直下の位置に物理的に固定する。メタ過ヨウ素酸ナトリウムはポリスルホンポリマーのビスフェノールエーテル結合も酸化によりアルデヒド化するるので、同じく酸化されたヘパリンのアルデヒド基との間でリジンを架橋として結合を形成し、一部のヘパリン分子は化学的に膜に直接固定される。余分の固定液を十分に水洗して除去する。

プロテオヘパリンの代わりにより小分子のヘパリン(7～25kD)を陰荷電物質として使用する場合は、ヘパリン分子を予め架橋剤により重合させて分子量を巨大化させておくと効果的に支持層(多孔質層)に捕捉することができる。

こうして製造された荷電膜は、最内層に分画分子量が60～100kD、厚さ1 $\mu$ m程度の緻密層を有し、その直下の緻密層よりも細孔径が大きな(分画分子量が100kD以上)支持層に陰性荷電を有する非対称多孔質膜であり、図1に示す基本性状を満たしている。

このようにして製造された非対称多孔質膜を用いて血液浄化(血液透析、血液濾過もしくは血液透析濾過)を行うと、小分子毒素から分子量30～80kDに至る大分子毒素を飛躍的に高め、かつ分子量66kDのアルブミンの損失を許容範囲(2～6g)に抑制することができる。

#### [実施例9]

既存の膜内側に緻密層、外側に支持層を有するグラジエント非対称構造のポリエーテルスルホン中空糸膜のうち、緻密層の分画分子量が20～40kD 限外濾過膜を選定する。まず、大分子量(100～200kD 程度)の希薄ヘパラン硫酸プロテオグリカン水溶液(1%程度)を調製し、中空糸膜の外側から内側に向かって逆濾過をかけ、ヘパラン硫酸プロテオグリカンを膜内の緻密層直下の支持層に捕捉させて荷電層を形成させる。次いで逆濾過を行いながら、中空糸内側より架橋促進剤



(0.075M メタ過ヨウ素酸ナトリウム-0.0375M リジン-pH6.2 緩衝液)を拡散により緻密層下に至らせ、重合反応を開始する。この方法によると、確実に緻密層直下にヘパリンを固定することができる。

同様に濾過し、ヘパリン硫酸の糖鎖の5員環のジオール基をメタ過ヨウ素酸ナトリウムにより酸化しアルデヒド基とし、2つのアミノ基を有するリジン分子により異なる分子の多糖鎖間で架橋し、ポリスルホンポリマーのメッシュ構造に絡ませて遊離しないように緻密層直下の位置に物理的に固定する。メタ過ヨウ素酸ナトリウムはポリエーテルスルホンポリマーのビスフェノールエーテル結合も酸化によりアルデヒド化するるので、同じく酸化されたヘパリンのアルデヒド基との間でリジンを架橋として結合を形成し一部のヘパリン硫酸分子は化学的に膜に直接固定される。最後に、余分の固定液を十分に水洗して除き去る。

こうして製造された荷電膜は、最内層に分画分子量が20~40kDで厚さが1 $\mu$ m程度の緻密層を有し、その直下に緻密層よりも細孔径が大きな(分画分子量が40kD以上)支持層に陰性荷電を有する非対称多孔質膜であり、図1に示す基本性状を満たしている。

このようにして製造された非対称多孔質膜により、例えば尿を濾過すると、尿中に大量に含まれる蛋白である分子量33kDの $\alpha$ 1-ミクログロブリンと分子量11.7kDの酸性蛋白である $\beta$ 2-ミクログロブリンを同時に阻止することが可能となり、尿中に微量に含まれる分子量20kD以下の蛋白やペプチドを高収量に濾液中に分離することができる。

本発明に基づき、膜構造特性として、緻密層の分画分子量が60~80kD程度で厚さが1 $\mu$ m程度、緻密層下の陰荷電層の分画分子量が80~数百kD程度とした膜を製造し、これを腎不全や肝不全などの病態の治療を目的として血液浄化を行った場合の効果を以下に示す。血液浄化療法のモードとしては、血液濾過、血液透析濾過、血液透析が選択できるが前2者の治療効果の方が高い。

本発明の分離膜は従来の血液浄化膜に比べ、緻密層の細孔径が大きいいため、従来の治療では除去が困難とされてきた分子量20kD以上の大分子毒素の除去性能が格段に向上している。

図3 Aには、分子量 33kD の  $\alpha 1$ -ミクログロブリンのヒト血漿の濾過におけるふるい係数(膜透過率の指標で、溶質の濾液中の濃度/負荷液中の濃度)を、次の3種の試料について調べた結果を示した。

- (1) 市販されている従来の血液濾過膜のうちもっとも高性能なもの(通常血液浄化膜)。材質はポリスルホン膜で分画分子量は 10~20kD である。
- (2) 血液濾過には使用されない非対称多孔質構造の大孔径限外濾過膜。材質はポリエーテルスルホン膜で分画分子量は 60~80kD である。及び
- (3) これに陰荷電層を導入した非対称多孔質構造の大孔径限外濾過膜(大孔径荷電膜)。

当然大孔径の後2者において  $\alpha 1$ -ミクログロブリンのふるい係数は高い値を示し、後2者の値が同等であることから陰荷電性物質の導入によりふるい機能は影響はうけないことがわかる。

一方、非対称多孔質構造の大孔径限外濾過膜においては、緻密層はアルブミン分子を透過させてしまうが、緻密層直下の陰荷電層が電気的にアルブミン分子を反発するため、アルブミン阻止性能は至適にコントロールできる。図3 Bに上記各膜についてアルブミンのふるい係数を調べた結果を示している。図に示すごとく、(3)の大孔径荷電膜は(2)の大孔径膜と同じ大孔径を有する構造の膜でありながら陰荷電を導入することにより、アルブミン透過は通常血液浄化膜と同等かそれ以下のレベルにまで抑えられている。結果として、分子サイズでは分離が困難な除去対象である大分子毒素(例えば  $\alpha 1$ -ミクログロブリン)と阻止対象であるアルブミンの分離性能が飛躍的に向上している。

#### [産業上の利用の可能性]

本発明の非対称多孔質膜は、多分散溶液系から特定の溶質および/または分散質を分離する膜であって、サイズバリアーと陰性荷電のチャージバリアーを兼ね備える2重のバリアー構造を有する膜である。しかも、陰性荷電は膜内部にあって、緻密層の少なくとも最表面は実質的に荷電を持たない構造となっている。

その結果、本発明の非対称多孔質膜は、二重のバリアー構造によって多溶質分散溶液系における溶質および/または分散質間の分離性能が飛躍的に向上してお

り、かつ被処理負荷液が荷電と直接的に生物もしくは化学反応を起こすのを防止できる。

本発明の非対称多孔質膜は、被処理液が血液である場合に特に好適に用いられ、血液凝固、補体活性、ブラジキニン産生など生体に望ましくない生体反応を惹起せず、血漿アルブミンの漏洩を最小限にしてアミロイドーシスの原因となる低分子量血漿タンパク質や後期糖化蛋白質などを良好に分離除去できる。

## 請 求 の 範 囲

1. 合成ポリマーから主として構成される非対称多孔質膜であって、その断面構造において、被処理液負荷側には少なくとも最表面に実質的に荷電を持たない緻密層が存在し、該最表面以外の膜の少なくとも一部には陰性荷電が存在することを特徴とする非対称多孔質膜。

2. 緻密層全体が実質的に荷電を持たないことを特徴とする請求項1に記載の非対称多孔質膜。

3. 陰性荷電が、緻密層直下に高密度に存在することを特徴とする請求項2に記載の非対称多孔質膜。

4. 陰性荷電が、緻密層を除いた全体に存在することを特徴とする請求項2に記載の非対称多孔質膜。

5. 陰性荷電が、多孔質膜を構成する合成ポリマーとは異なる高分子荷電物質に由来することを特徴とする請求項1～4のいずれかに記載の非対称多孔質膜。

6. 陰性荷電が、多孔質膜の緻密層を除いた部分を主として構成する合成ポリマーに由来することを特徴とする請求項1～4のいずれかに記載の非対称多孔質膜。

7. 緻密層の最表面のみが実質的に荷電を持たないことを特徴とする請求項1に記載の非対称多孔質膜。

8. 陰性荷電が、最表面層直下に高密度に存在することを特徴とする請求項7に記載の非対称多孔質膜。

9. 陰性荷電が、緻密層の最表面層を除いた全体に存在することを特徴とする請求項7に記載の非対称多孔質膜。

10. 陰性荷電が、多孔質膜を構成する合成ポリマーとは異なる高分子荷電物質に由来することを特徴とする請求項7～9のいずれかに記載の非対称多孔質膜。

11. 陰性荷電が、多孔質膜の緻密層の最表面を除いた部分を主として構成する合成ポリマーに由来することを特徴とする請求項7～9のいずれかに記載の非対称多孔質膜。

12. 陰性荷電を有する合成ポリマーが、このポリマーから得られる基材膜のゼータ電位を測定したときに、 $pH=7.4$ においてマイナス $2mV$ 以下のゼータ電位を示すことを特徴とする請求項6または11に記載の非対称多孔質膜。

13. 陰性荷電を有する合成ポリマーが、スルホン化ポリスルホン系ポリマーおよび脂肪族ポリスルホン系ポリマーから選ばれる少なくとも1種を含有してなるポリスルホン系ポリマーである請求項12に記載の非対称多孔質膜。

14. スルホン化ポリスルホン系ポリマーが、スルホン化芳香族ポリスルホン系ポリマー、スルホン化脂肪族ポリスルホン系ポリマー、および親水性ポリマーと芳香族ポリスルホン系ポリマーとの共重合体のスルホン化体から選ばれる少なくとも1種である請求項13に記載の非対称多孔質膜。

15. 実質的に荷電をもたない層が非荷電親水性素材からなることを特徴とする請求項1～14のいずれかに記載の非対称多孔質膜。

16. 非荷電親水性素材が、親水性ポリマー、親水性ポリマーと芳香族ポリスルホン系ポリマーとの混合物、親水性ポリマーと芳香族ポリスルホン系ポリマーとの共重合体から選ばれる少なくとも1種である請求項15に記載の非対称多孔質膜。

17. 親水性ポリマーが、直鎖もしくは分岐アルキレンオキサイド系ポリマー、またはポリビニルピロリドンである請求項16に記載の非対称多孔質膜。

18. 膜が被処理液中に存在する複数の溶質および／または分散質を濾過および／または拡散により分離するための膜である請求項1～17のいずれかに記載の非対称多孔質膜。

19. 膜が血液透析および／または血液濾過膜であることを特徴とする請求項18に記載の非対称多孔質膜。

20. 実質的に荷電を持たない合成ポリマーから主として構成され溶液負荷側に緻密層を有する非対称構造の多孔質基材膜に、緻密層に阻止されうる高分子陰性荷電物質の溶液を緻密層と反対側から濾過もしくは拡散させることにより、高分子陰性荷電物質の透過を緻密層で阻止して緻密層を除く部分に陰性荷電を導入し、陰性荷電物質を緻密層を除く部分に固定することを特徴とする請求項1～5のいずれかに記載の非対称多孔質膜の製造方法。

21. 高分子陰性荷電物質を緻密層直下で阻止して、緻密層直下に陰性荷電を高密度に導入することを特徴とする請求項20に記載の非対称多孔質膜の製造方法。

22. 陰性荷電を有する合成ポリマーを主成分とするポリマー溶液から多孔質の基材膜を形成した後、該基材膜の表面に、実質的に荷電を持たない合成ポリマー溶液を接触させ、続いて凝固させて実質的に荷電を持たない層を形成する請求項1、2、4および6～19のいずれかに記載の非対称多孔質膜の製造方法。

23. 陰性荷電を有する合成ポリマーを主成分とするポリマー溶液を2重円筒紡口の外筒より吐出し、紡口の内筒から、上記合成ポリマーに対して凝固作用を有する実質的に荷電を持たない合成ポリマー溶液を吐出させる請求項1～19のいずれかに記載の非対称多孔質膜の製造方法。

24. 3重円筒状紡口を用い、該3重円筒紡口の外筒から、陰性荷電を有する合成ポリマーを主成分とするポリマー溶液を吐出し、中間筒から実質的に荷電を持たない合成ポリマー溶液を吐出し、更に内筒から上記陰性荷電を有する合成ポリマー及び実質的に荷電を持たない合成ポリマーに対して凝固作用を有する溶剤を吐出させる請求項1～19のいずれかに記載の非対称多孔質膜の製造方法。

图 1

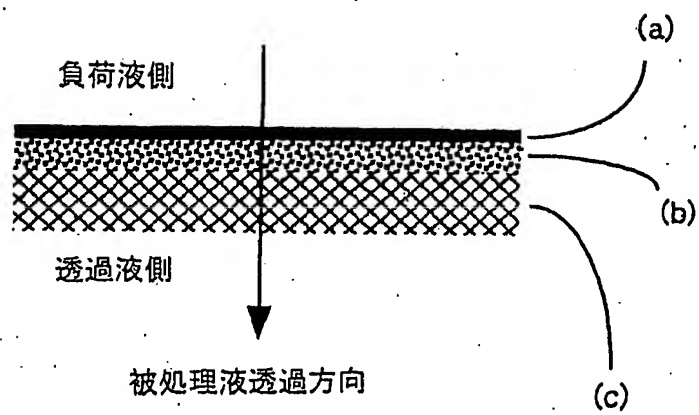


図 2

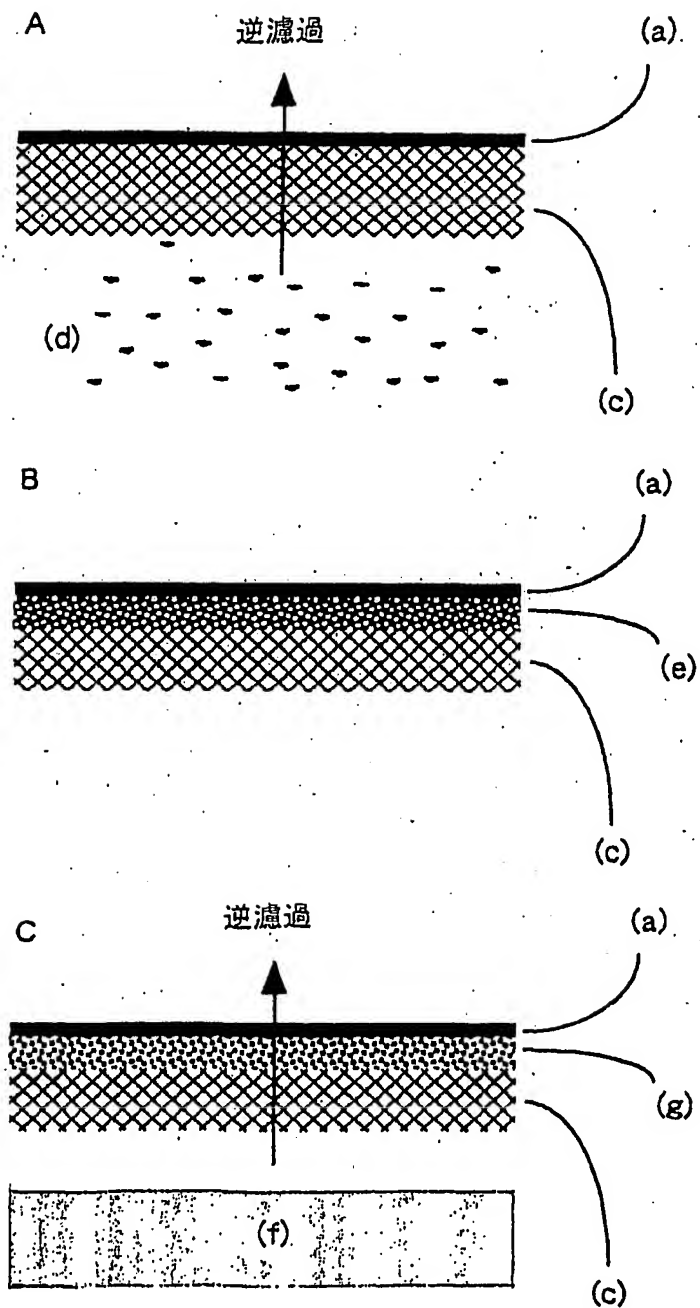
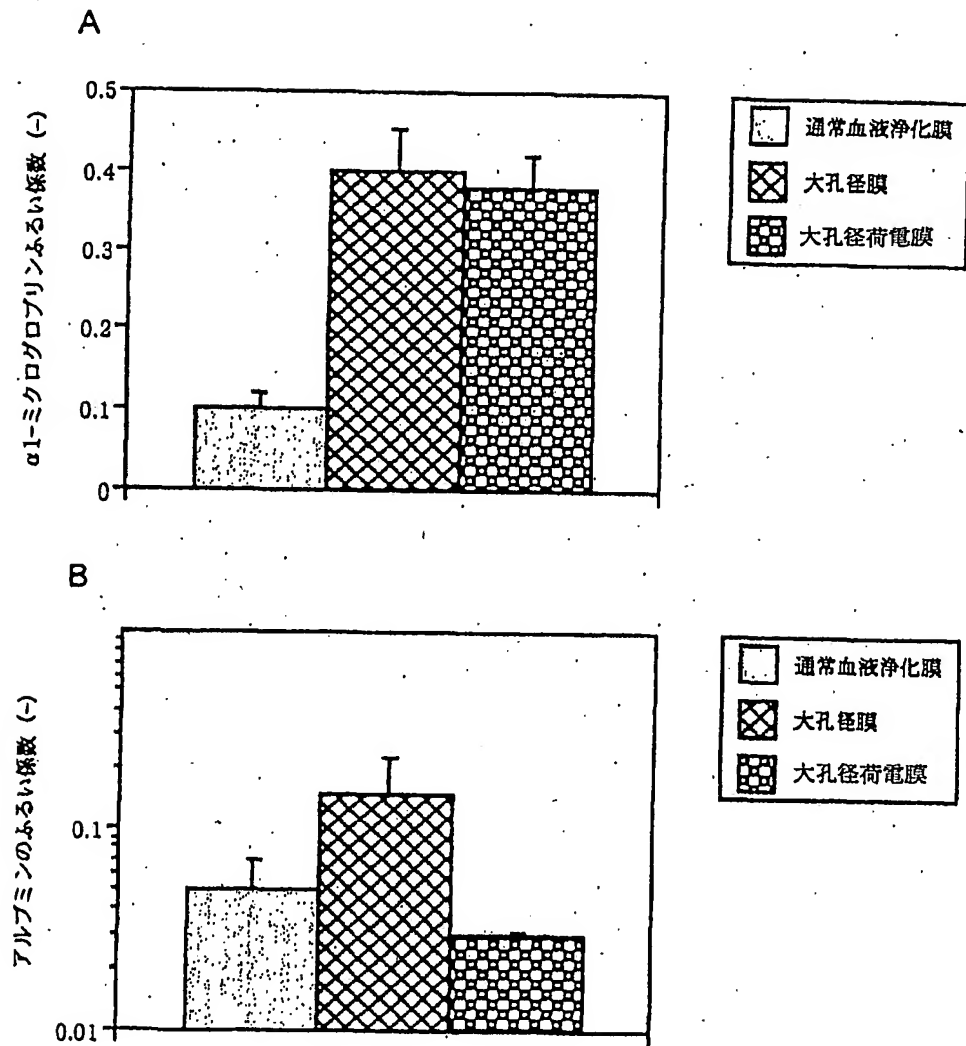




図 3



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/03883

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> B01D71/68, B01D71/48, B01D69/02, A61M1/02

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> B01D69/00-71/82, A61M1/02

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho 1926-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2002

Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2002 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2002

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

WPIL

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 60-087803 A (Sumitomo Bakelite Co., Ltd.), 17 May, 1985 (17.05.85), Claims; page 2, lower right column, line 1 to page 3, upper right column, line 7; page 5, upper left column, lines 9 to 14	1-4, 6-9, 11-13, 18
A	Same as the above	5, 10, 14-17, 19-24
A	JP 62-019205 A (NOK Kabushiki Kaisha), 28 January, 1987 (28.01.87), Claims; Fig. 2 (Family: none)	1-24

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.
 ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"I" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search  
22 July, 2002 (22.07.02)Date of mailing of the international search report  
06 August, 2002 (06.08.02)Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.


# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/03883

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 04-176330 A (Kuraray Co., Ltd.), 24 June, 1992 (24.06.92), Page 2, upper right column, line 13 to page 3, upper right column, line 5 (Family: none)	1-24

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))		
Int. Cl <sup>7</sup> B01D71/68, B01D71/48, B01D69/02, A61M1/02		
B. 調査を行った分野		
調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))		
Int. Cl <sup>7</sup> B01D69/00-71/82, A61M1/02		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
日本国実用新案公報 1926-1996年 日本国公開実用新案公報 1971-2002年 日本国実用新案登録公報 1996-2002年 日本国登録実用新案公報 1994-2002年		
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)		
WPIL		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	JP 60-087803 A (住友ベークライト) 1985.05.17 特許請求の範囲, 第2頁目右下欄第1- 第3頁目右上欄第7行目, 第5頁目左上欄第9行目-第14行目 (ファミリーなし)	1-4, 6- 9, 11- 13, 18
A	同上	5, 10, 14-17, 19-24
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日	22.07.02	国際調査報告の発送日
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		特許庁審査官 (権限のある職員) 豊永茂弘 
		4D 3030
		電話番号 03-3581-1101 内線 3419

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP 62-019205 A (エヌオーケー株式会社) 1987. 01. 28 特許請求の範囲, 第2図 (ファミリーなし)	1-24
A	JP 04-176330 A (株式会社クラレ) 1992. 06. 24 第2右上欄第13行目-第3頁右上欄第 5行目 (ファミリーなし)	1-24